

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 2 月 8 日 (08.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/09345 A1

(51) 国際特許分類: C12N 15/54, 15/55, 9/12, 9/16, 5/10, 1/21, 1/19, C07K 16/40, G01N 33/53, 33/566

[JP/JP]; 〒292-0812 千葉県木更津市矢那1532番地3 Chiba (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05060

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2000 年 7 月 28 日 (28.07.2000)

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田紀夫 (OTA, Toshio) [JP/JP]; 〒251-0042 神奈川県藤沢市辻堂新町

(25) 国際出願の言語: 日本語

1-2-7-105 Kanagawa (JP). 磯貝隆夫 (ISOGAI, Takao)

(26) 国際公開の言語: 日本語

[JP/JP]; 〒300-0303 茨城県稲敷郡阿見町大室511-12

(30) 優先権データ:

Ibaraki (JP). 西川哲夫 (NISHIKAWA, Tetsuo) [JP/JP];

特願平11/248036 1999 年 7 月 29 日 (29.07.1999) JP

〒173-0013 東京都板橋区氷川町27-3-403 Tokyo (JP).

60/159,590 1999 年 10 月 18 日 (18.10.1999) US

林 浩司 (HAYASHI, Koji) [JP/JP]; 〒299-0125 千

特願2000/118776 2000 年 1 月 11 日 (11.01.2000) JP

葉県市原市有秋台西1-9-446 Chiba (JP). 齋藤 薫

60/183,322 2000 年 2 月 17 日 (17.02.2000) US

(SAITO, Kaoru) [JP/JP]; 〒292-0056 千葉県木更津市

特願2000/183767 2000 年 5 月 2 日 (02.05.2000) JP

木更津2-8-1-201 Chiba (JP). 山本順一 (YAMAMOTO,

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社  
ヘリックス研究所 (HELIX RESEARCH INSTITUTE)

Jun-ichi) [JP/JP]; 〒292-0041 千葉県木更津市清見台

東3-28-3-A101 Chiba (JP). 石井静子 (ISHII, Shizuko)

[JP/JP]; 〒292-0812 千葉県木更津市矢那4508-19-202

Chiba (JP). 杉山友康 (SUGIYAMA, Tomoyasu) [JP/JP];

〒292-0045 千葉県木更津市清見台2-6-23-102 Chiba

[続葉有]

(54) Title: NOVEL GENES ENCODING PROTEIN KINASE/PROTEIN PHOSPHATASE

(54) 発明の名称: プロテインキナーゼ・プロテインフォスファターゼをコードする新規遺伝子

(57) Abstract: Attempts are made to screen clones having kinase/phosphatase-like structures from clones which have been isolated and determined in structure by Helix Research Institute (Helix Clones; Japanese Patent Application 2000-183767). By subjecting all of the helix clones to homology examination with the use of known kinase/phosphatase amino acid sequences as queries, 12 novel genes are obtained. It is expected that these genes participate in signal transduction in cells. The physiological functions of these genes can be searched by using a reporter gene assay system whereby signal transduction can be detected. These proteins are useful as target molecules in designing drugs for the development of novel drugs.

(57) 要約:

ヘリックス研究所によって単離され構造が決定されたクローン (ヘリックスクローン; 特願 2000-183767) から、キナーゼ・フォスファターゼ様構造を持つクローンの選択を試みた。既知のキナーゼ・フォスファターゼのアミノ酸配列をクエリーとしたホモロジー検索を全ヘリックスクローンに対して行うことにより、12 個の新規な遺伝子を取得した。該遺伝子は、細胞内のシグナル伝達に関わっていることが予想される。シグナル伝達を検出可能なレポーター遺伝子アッセイ系により、本発明の遺伝子の生理機能を検索することが可能であり、本発明のタンパク質は、創薬標的分子として、新たな医薬品の開発の上で有用である。



WO 01/09345 A1



(JP). 若松 愛 (WAKAMATSU, Ai) [JP/JP]; 〒292-0014 千葉県木更津市高柳1473-4-202 Chiba (JP). 永井啓一 (NAGAI, Keiichi) [JP/JP]; 〒207-0022 東京都東大和市桜が丘3-44-14-9-204 Tokyo (JP). 大槻哲嗣 (OTSUKI, Tetsuji) [JP/JP]; 〒292-0055 千葉県木更津市朝日3-1-10-B102 Chiba (JP). 舟橋真一 (FUNAHASHI, Shin-ichi) [JP/JP]; 〒305-0055 茨城県つくば市上原424-1 Ibaraki (JP). 妹尾千明 (SENOO, Chiaki) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1-6-2-608 Ibaraki (JP). 根津淳一 (NEZU, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1-6-2-103 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 清水初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,

IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

プロテインキナーゼ・プロテインフォスファターゼをコードする新規遺伝子

### 技術分野

本発明は、新規なヒトプロテインキナーゼ、およびプロテインフォスファターゼ、および該タンパク質をコードする遺伝子に関する。

### 背景技術

細胞が正常に分化・増殖し、さらに組織レベルでの機能を発揮していくためには、その必要に応じて細胞が持つ様々な生理機能が正しく調和して制御されなければならない。そのような制御機構の多くにおいて、タンパク質リン酸化酵素／プロテインキナーゼ（以下キナーゼ）、及びタンパク質脱リン酸化酵素／プロテインフォスファターゼ（以下フォスファターゼ）によるタンパク質のリン酸化状態の調節は、中心的な役割を果たしていることがよく知られている。

現在までに多数のキナーゼ遺伝子、フォスファターゼが同定されており、それらは構造的によく保存された非常に大きいタンパク質ファミリーを構成していることが明らかとなっている（Semin Cell Biol 1994 Dec;5(6):367-76; Cell 1995 Jan 27;80(2):225-36; Genes Cells 1996 Feb;1(2):147-69; Trends Biochem Sci 1997 Jan;22(1):18-22; Proc Natl Acad Sci U S A 1999 Nov 23;96(24):13603-10）。細胞中に非常に多数のキナーゼ・フォスファターゼが存在するということは、すなわち、それだけ多数の細胞内生理機能がキナーゼ・フォスファターゼにより細かく制御されているということを意味する。従って、キナーゼ・フォスファターゼに作用する薬剤は、レセプターアゴニストやレセプターアンタゴニストなどに代表される既存の薬剤よりも、より緻密に生理機能を制御し得る可能性を持つものと考えられる。キナーゼ・フォスファターゼ作用薬は、望ましくない

副作用を主作用からより解離させることが可能な、有益性の高い医薬品となり得ることが期待される。

このようなキナーゼ・フォスファターゼ作用薬を開発するためにはまず、それぞれのキナーゼ・フォスファターゼが関わる細胞内生理機能を特定し、その抑制あるいは活性化が医療上の有益性を持つかどうかについての知見が得られなければならない。しかし、現在までに既に多数のキナーゼ・フォスファターゼが単離され研究されているものの、未だ同定されていない分子も多数存在するものと予想される。また、遺伝子が単離されているものについても、それぞれのキナーゼ・フォスファターゼが関わる細胞内生理機能についての知識は未だ非常に乏しく、そのほとんどは解明されていない状態であると言える。新たなキナーゼ・フォスファターゼを同定し、その生理機能を解明することにより、新たな医薬品の開発や治療法の開発に重要な進展がもたらされることが期待される。

#### 発明の開示

本発明は、新規なヒトプロテインキナーゼ、およびプロテインフォスファターゼタンパク質、並びに該タンパク質をコードする遺伝子、加えてそれらの製造および用途の提供を課題とする。

本発明者らは、上記課題を解決するために下記の如く鋭意研究を行った。まず本発明者らは、ヘリックス研究所によって単離され構造が決定されたクローン（以下、ヘリックスクローン； 特願平 11-248036）からキナーゼ・フォスファターゼ様構造を持つクローン（KPクローン）を選択することを試みた。このヘリックスクローンは、[1] オリゴキャップ法による全長率の高い cDNA ライブラリーの作製、および [2] 5' 末端側の配列からの全長性の評価システム（EST に対して非全長でないものを除いた上で、ATGpr による評価に基づいて選択）との組み合わせによって取得された、全長である確率の高いクローンである。また、cDNA は哺乳動物細胞用発現ベクターに組み込まれているため、直ちに細胞における発現実



験を行うことが可能である等の利点を有する。

本発明者らは既知のキナーゼ・フォスファターゼのアミノ酸配列をクエリーとしたホモロジー検索を全ヘリックスクローンに対して行うことにより、12個のクローン「C-NT2RP2000668」、「C-HEMBA1002212」、「C-NT2RM4001411」、「C-NT2RM4001758」、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2004933」、「C-PLACE1011923」、「C-NT2RP2001839」、「C-HEMBA1006173」、「C-OVARC1000556」、「C-PLACE2000034」、および「C-HEMBA1001019」（以下、K P クローン）を選択した。このK P クローンには、ヒト新規タンパク質をコードする全長 cDNA が含まれている。既知のキナーゼ・フォスファターゼは、その多数が細胞内の様々なシグナル伝達経路に関わっていることが知られており、今回見出したキナーゼ・フォスファターゼ様構造を持つK P クローンも同様に、何らかのシグナル伝達経路に関わっている可能性が考えられる。これらのK P クローンを様々なレポーター遺伝子を用いたアッセイ系において評価していくことにより、その生理機能を類推し、創薬標的分子としてのポテンシャルを探ることが可能であると考えられる。

上記の如く本発明者らは、新規なキナーゼ・フォスファターゼタンパク質を見出し、本発明を完成させた。

即ち本発明は、新規なヒトプロテインキナーゼ、およびプロテインフォスファターゼタンパク質、並びに該タンパク質をコードする遺伝子、加えてそれらの製造および用途に関し、より具体的には、

〔1〕 下記（a）から（d）のいずれかに記載の DNA、

（a）配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードする DNA。

（b）配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、または21のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含む DNA。

（c）配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置

換、欠失、挿入、および／または付加したアミノ酸配列を有し、配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードするDNA。

(d) 配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、または21のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAとストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードするDNA。

〔2〕 配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質の部分ペプチドをコードするDNA、

〔3〕 配列番号：24に記載の塩基配列を含むDNA、

〔4〕 〔1〕または〔2〕に記載のDNAによりコードされるタンパク質またはその部分ペプチド、

〔5〕 配列番号：25に記載のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

〔6〕 〔1〕から〔3〕のいずれかに記載のDNAが挿入されたベクター、

〔7〕 〔1〕から〔3〕のいずれかに記載のDNAまたは〔6〕に記載のベクターを保持する宿主細胞、

〔8〕 〔7〕に記載の宿主細胞を培養し、該宿主細胞またはその培養上清から発現させたタンパク質を回収する工程を含む、〔4〕または〔5〕に記載のタンパク質またはペプチドの製造方法、

〔9〕 〔4〕または〔5〕に記載のタンパク質またはペプチドに結合する抗体、

〔10〕 配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、または21のいずれかに記載の塩基配列からなるDNAまたはその相補鎖に相補的な少なくとも15ヌクレオチドを含むポリヌクレオチド、

〔11〕 〔4〕または〔5〕に記載のタンパク質またはペプチドに結合する化合物のスクリーニング方法であって、

- (a) 該タンパク質またはペプチドに被検試料を接触させる工程、
- (b) 該タンパク質またはペプチドと被検試料との結合活性を検出する工程、
- (c) 該タンパク質またはペプチドに結合する活性を有する化合物を選択する工程、を含む方法を提供するものである。

本発明は、新規なキナーゼ・フォスファターゼをコードするヒト由来遺伝子「C-NT2RP2000668」、「C-HEMBA1002212」、「C-NT2RM4001411」、「C-NT2RM4001758」、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2004933」、「C-PLACE1011923」、「C-NT2RP2001839」、「C-HEMBA1006173」、「C-OVARC1000556」、「C-PLACE2000034」、「C-HEMBA1001019」を提供する。これらのヒト由来遺伝子 cDNA の塩基配列、および該 cDNA によりコードされるタンパク質のアミノ酸配列の配列番号は以下の通りである。

| 遺伝子名             | cDNA    | タンパク質   |
|------------------|---------|---------|
| 「C-NT2RP2000668」 | 配列番号：1  | 配列番号：2  |
| 「C-HEMBA1002212」 | 配列番号：3  | 配列番号：4  |
| 「C-NT2RM4001411」 | 配列番号：5  | 配列番号：6  |
| 「C-NT2RM4001758」 | 配列番号：7  | 配列番号：8  |
| 「C-NT2RP2002710」 | 配列番号：9  | 配列番号：10 |
| 「C-NT2RP2004933」 | 配列番号：11 | 配列番号：12 |
| 「C-PLACE1011923」 | 配列番号：13 | 配列番号：14 |
| 「C-NT2RP2001839」 | 配列番号：15 | 配列番号：16 |
| 「C-HEMBA1006173」 | 配列番号：17 | 配列番号：18 |
| 「C-OVARC1000556」 | 配列番号：19 | 配列番号：20 |
| 「C-PLACE2000034」 | 配列番号：21 | 配列番号：22 |

「C-HEMBA1001019」 配列番号：23

また、「C-HEMBA1001019」については、配列番号：23に示す cDNA の部分断片の塩基配列を配列番号：24に、該 cDNA 断片によってコードされるタンパク質のアミノ酸配列を配列番号：25に示す。

本明細書において、特に断りがない限り、本発明の上記遺伝子「C-NT2RP2000668」、「C-HEMBA1002212」、「C-NT2RM4001411」、「C-NT2RM4001758」、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2004933」、「C-PLACE1011923」、「C-NT2RP2001839」、「C-HEMBA1006173」、「C-OVARC1000556」、「C-PLACE2000034」、および「C-HEMBA1001019」をまとめて「K P 遺伝子」、それぞれの遺伝子によってコードされるタンパク質（「C-HEMBA1001019」については、配列番号：25に示すアミノ酸配列からなるタンパク質）をまとめて「K P タンパク質」と表記する。

本発明の K P タンパク質は、ヘリックス研究所によって単離され、構造が決定されたクローンから、キナーゼ・フォスファターゼ様の構造を有するクローンとして選択された。キナーゼ・フォスファターゼによるタンパク質のリン酸化状態の調節は、細胞の正常な分化・増殖、および細胞レベルでの生理機能にとって中心的な役割を担っている。従って、本発明のタンパク質は、生体において重要な機能を担う分子であると考えられ、医薬品開発の上で標的分子として有用である。また、本発明の K P タンパク質は、タンパク質をリン酸化、脱リン酸化するための試薬として用いることも考えられる。

ヘリックスクローンは、特殊な方法により作製されており、高確率で全長鎖の cDNA を含むことが期待され（特願平 11-248036、特願 2000-118776、特願 2000-183767）、該 cDNA は哺乳類用発現ベクターに組み込まれているため、直ちに細胞における発現実験を行うことが可能である。従って、これらベクターを様々なレポーター遺伝子を用いたアッセイ系に順次供していくことによって、その生理的機能に関する情報を得ることが可能である。既知のキナーゼ・フォスファターゼは、その多数が細胞内の様々なシグナル伝達経路に関わっていることが知られて

おり、本発明のK P 遺伝子も同様にシグナル伝達経路に関わっていることが考えられる。本発明の遺伝子について、既知のシグナル伝達を検出することが可能なレポーター遺伝子アッセイ系を用い、機能スクリーニングを行うことにより、様々な生理機能に関与する可能性を網羅的に検索することが可能である。

レポーター遺伝子を用いたアッセイ系は、多種多様の細胞内生理機能を、同一のフォーマットによって簡便に評価することができる優れた実験系である。具体的には、次のようなレポーター遺伝子アッセイにより機能スクリーニングを行う。本発明のK P 遺伝子を含むベクターを、各種エンハンサーエレメントを持つレポーター遺伝子と共に宿主細胞に導入し、K P 遺伝子を発現させる。K P 遺伝子を含むベクターを導入しない対照細胞と比較して、レポーター遺伝子の発現が変化した場合、エンハンサーエレメントに対して該K P 遺伝子によってコードされるタンパク質が作用したものと判断することができる。種々のエンハンサーエレメントについて、本発明のK P 遺伝子が作用するか否かを検討することにより、本発明のK P 遺伝子の生理機能について有益な情報が得られることが期待される。多数のエンハンサーエレメントについて、該エレメントに作用するシグナル伝達系、およびそのエンハンサーエレメントによって調節を受けている機能遺伝子等に関する大量の情報が既に知られている。従って、被検K P 遺伝子があるエンハンサーエレメントに対して作用することが示されれば、そのエンハンサーエレメントに関する既知の情報から、そのK P 遺伝子が関わる生理機能を類推することが可能である。

機能スクリーニングにおいては、K P 遺伝子を単独で発現させた場合の作用と共に、何らかの刺激を加え、その作用に対するK P 遺伝子の及ぼす影響を調べることも有益である。すなわち、K P 遺伝子単独では作用を示さない場合においても、既知の刺激による特定のエレメントの活性化に対して、共発現させたK P 遺伝子が、その活性化作用をさらに促進、あるいは抑制する可能性が考えられる。既知の刺激としては、例えば、細胞表面レセプターのリガンド（インターロイキ

ン類、増殖因子類、TGF- $\beta$ ファミリー、TNF- $\alpha$ ファミリー、ホルモン類、低分子化合物等)、細胞内シグナル伝達に関わる因子(各種キナーゼ、各種フォスファターゼ、低分子量 G タンパク質結合タンパクファミリー、Smad ファミリー、STAT ファミリー、TRAF ファミリー、細胞表面レセプター等)の発現、およびストレス刺激(酸化ストレス、機械的ストレス、熱ストレス等)などを挙げることができる。

レポーター遺伝子を用いたアッセイは、当業者によって一般的に使用される市販の各種キットを用いて実施することができる。例えば、Clontech 社の Mercury™ Pathway Profiling Systems、Stratagene 社の PathDetectR Trans-Reporting System、および PathDetectR Cis-Reporting System 等のキットを挙げることができる。また、文献に記載されている標準的な方法(Overview of Genetic Reporter Systems. In Current Protocols in Molecular Biology, Ed. Ausubel, F. M. et al., (Wiley & Sons, NY) Unit 9.6 (1995); Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY (1989))に従って実施することができる。

レポーター遺伝子としてルシフェラーゼ遺伝子を使用する場合、このルシフェラーゼ活性の測定は、例えば、Promega 社の Dual-Luciferase™ Reporter Assay System などを用いた標準的な方法によって測定することができる。

上記機能スクリーニングにおいて使用できるレポーター遺伝子としては、ルシフェラーゼ遺伝子の他、例えば、分泌性アルカリフォスファターゼ遺伝子、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ(CAT)遺伝子、および $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子等を挙げることができる。また、レポーターアッセイに用いるエンハンサーエレメントとしては、血清反応性エレメント(Serum Response Element: SRE)、cAMP 反応性エレメント(cAMP Response Element: CRE)、TPA 反応性エレメント(TPA Response Element: TRE)、NF $\kappa$ B(Nuclear factor of  $\kappa$ B cell)結合エレメント、熱ショック反応性エレメント(Heat shock Response El

ement: HRE)、グルココルチコイド反応性エレメント (Glucocorticoid Response Element: GRE)、AP1 (Activator protein 1: c-jun/c-fos 複合体) 結合エレメント、NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells) 結合エレメント、p53 結合エレメント、インターフェロン $\gamma$ 活性化エレメント (Interferon Gamma Activated Sequence: GAS)、インターフェロン反応性エレメント (Interferon-Stimulated Response Element: ISRE)、E2F 結合エレメント、STAT ファミリー結合エレメント、Smad ファミリー結合エレメント、TCF/LEF 結合エレメント、GATA ファミリー結合エレメント、ステロール調節エレメント (Sterol Regulatory Element: SRE)、IRF (Interferon Regulatory Factor) ファミリー結合エレメント、PPAR $\gamma$  結合エレメント、および AhR 結合エレメントを例示することができる。

また、レポーターアッセイに用いる宿主細胞としては、293、Hela、NIH3T3、CV-1、Jurkat、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞、および心筋細胞を例示することができる。

本発明は、また、ヒト KP タンパク質 (配列番号: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または 25) と機能的に同等なタンパク質を包含する。このようなタンパク質には、例えば、ヒト KP タンパク質の変異体、ホモログ、バリエーション等が含まれる。ここで「機能的に同等」とは、対象となるタンパク質が KP タンパク質と同様に、タンパク質をリン酸化する機能および／またはタンパク質を脱リン酸化する機能を有することを指す。目的のタンパク質が、タンパク質をリン酸化するか否かは以下の手法により判定することができる。

キナーゼタンパク質と基質タンパク質を適当な反応液中で混合し、ATP 存在下で反応を行った後、基質タンパク質のリン酸化状態を測定することによりリン酸化活性を判定することができる。キナーゼタンパク質は適当な細胞株や、組織の抽出物から一般的な生化学的な方法により精製したものを使用することができる。また、哺乳動物細胞 (COS7、CV-1、HEK293、HeLa、Jurkat、NIH3T3 など) や、昆虫細胞 (Sf9 など)、大腸菌 (E. coli)、酵母などにキナーゼタンパク質を発現

する遺伝子を導入し、大量発現させたキナーゼタンパク質を用いることもできる。

[ $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ ] ATP などの、放射性同位元素で標識された ATP を用いることにより、基質タンパクのリン酸化状態を、液体シンチレーションカウンターや、オートラジオグラフィなどにより測定することができる。

また、リン酸化タンパク特異的抗体などを用い、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) や、ウエスタンブロット法などにより基質タンパクのリン酸化状態を測定することができる。基質タンパクとしては、特定のキナーゼに特異的なタンパク質を用いることもできるし、カゼインや、ヒストン、ミエリン塩基性タンパク (MBP) といった様々なキナーゼにより非特異的にリン酸化されることが知られているタンパク質を用いることもできる。あるいは、リン酸化される配列を持つ合成ペプチドなども用いることができる。

また、キナーゼタンパク質自身のリン酸化 (自己リン酸化) を測定することによってもリン酸化活性を判定することもできる。より具体的には、Protein Phosphorylation: A Practical Approach. First Edition (Hardie DG.等 著、Oxford University Press.、1993) などの成書に記載の一般的な方法に従って行うことができる。

目的のタンパク質が、タンパク質を脱リン酸化するか否かは以下の手法により判定することができる。

フォスファターゼタンパク質とあらかじめリン酸化された基質タンパク質を適当な反応液中で混合し反応を行い、基質タンパクのリン酸化程度の減少を測定すること、あるいは基質タンパク質より遊離したリン酸の量を測定することにより脱リン酸化活性を判定することができる。フォスファターゼタンパク質としては、上記のリン酸化活性の判定の場合と同様にして調製したものを使用することができる。基質タンパク質としては、上記のリン酸化活性の判定の場合と同じものを使用することができる。また、ホスホリラーゼ、ホスホリラーゼキナーゼなども基質タンパクとして使用することができる。基質タンパク質をあらかじめリン酸



化するためには、ホスホリラーゼキナーゼ、プロテインキナーゼ A、EGF レセプターなどのチロシンキナーゼなどの適当なキナーゼによりリン酸化すればよい。基質タンパク質のリン酸化状態は、上記のリン酸化活性の判定の場合と同様の方法により測定することができる。より具体的には、Protein Phosphorylation: A Practical Approach. First Edition (Hardie DG.等 著、Oxford University Press.、1993) などの成書に記載の一般的な方法に従って行うことができる。

また、被検タンパク質によってリン酸化、脱リン酸化される基質タンパク質の同定は、ファージベクターなどを用いた cDNA 発現ライブラリーを発現させ、それぞれのクローンから発現されるタンパク質が被検タンパク質の基質となるかどうかを判定することにより基質タンパクを同定することができる。より具体的には、EMBO J. (1997) 16:1921-1933. に記載の方法を参考に行うことができる。また、酵母ツーハイブリッドスクリーニング法などにより、被検タンパク質と結合するタンパク質を同定することにより、基質タンパクを同定することができる。より具体的には、EMBO J. (1997) 16:1909-1920. に記載の方法を参考に行うことができる。

あるタンパク質と機能的に同等なタンパク質を調製するための、当業者によく知られた方法としては、タンパク質に変異を導入する方法が知られている。例えば、当業者であれば、部位特異的変異誘発法 (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275、Zoller, MJ, and Smith, M.(1983) Methods Enzymol. 100, 468-500、Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456、Kramer W, and Fritz HJ(1987) Methods. Enzymol. 154, 350-367、Kunkel, TA(1985) Proc Natl Acad Sci USA. 82, 488-492、Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766) 等を用いて、ヒト K P タンパク質 (配列番号: 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または25) のアミノ酸に適宜変異を導入することにより、該タンパク質と機能的に同等なタンパク質を調製することができる。また、アミノ酸の変異は自然界においても生じうる。このように、

ヒトK Pタンパク質（配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または25）のアミノ酸配列において1もしくは複数のアミノ酸が変異したアミノ酸配列を有し、該タンパク質と機能的に同等なタンパク質もまた本発明のタンパク質に含まれる。このような変異体における、変異するアミノ酸数は、通常、50 アミノ酸以内であり、好ましくは30 アミノ酸以内であり、さらに好ましくは10 アミノ酸以内（例えば、5 アミノ酸以内）であると考えられる。

変異するアミノ酸残基においては、アミノ酸側鎖の性質が保存されている別のアミノ酸に変異されることが望ましい。例えばアミノ酸側鎖の性質としては、疎水性アミノ酸（A、I、L、M、F、P、W、Y、V）、親水性アミノ酸（R、D、N、C、E、Q、G、H、K、S、T）、脂肪族側鎖を有するアミノ酸（G、A、V、L、I、P）、水酸基含有側鎖を有するアミノ酸（S、T、Y）、硫黄原子含有側鎖を有するアミノ酸（C、M）、カルボン酸及びアミド含有側鎖を有するアミノ酸（D、N、E、Q）、塩基含有側鎖を有するアミノ酸（R、K、H）、芳香族含有側鎖を有するアミノ酸（H、F、Y、W）を挙げることができる（括弧内はいずれもアミノ酸の一文字表記を表す）。

あるアミノ酸配列に対する1又は複数個のアミノ酸残基の欠失、付加および／または他のアミノ酸による置換により修飾されたアミノ酸配列を有するタンパク質がその生物学的活性を維持することはすでに知られている（Mark, D. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1984) 81, 5662-5666、Zoller, M. J. & Smith, M. Nucleic Acids Research (1982) 10, 6487-6500、Wang, A. et al., Science 224, 1431-1433、Dalbadie-McFarland, G. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79, 6409-6413）。

ヒトK Pタンパク質のアミノ酸配列に複数個のアミノ酸残基が付加されたタンパク質には、ヒトK Pタンパク質を含む融合タンパク質が含まれる。融合タンパク質は、ヒトK Pタンパク質と他のペプチド又はタンパク質とが融合したものであり、本発明に含まれる。融合タンパク質を作製する方法は、ヒトK Pタンパク

質（配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または25）をコードするDNAと他のペプチド又はタンパク質をコードするDNAをフレームが一致するように連結してこれを発現ベクターに導入し、宿主で発現させればよく、当業者に公知の手法を用いることができる。本発明のタンパク質との融合に付される他のペプチド又はタンパク質としては、特に限定されない。

本発明のタンパク質との融合に付される他のペプチドとしては、例えば、FLAG (Hopp, T. P. et al., BioTechnology (1988) 6, 1204-1210)、6個のHis（ヒスチジン）残基からなる6×His、10×His、インフルエンザ凝集素（HA）、ヒトc-mycの断片、VSV-GPの断片、p18HIVの断片、T7-tag、HSV-tag、E-tag、SV40T抗原の断片、lck tag、 $\alpha$ -tubulinの断片、B-tag、Protein Cの断片等の公知のペプチドを使用することができる。また、本発明のタンパク質との融合に付される他のタンパク質としては、例えば、GST（グルタチオン-S-トランスフェラーゼ）、HA（インフルエンザ凝集素）、イムノグロブリン定常領域、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、MBP（マルトース結合タンパク質）等が挙げられる。市販されているこれらペプチドまたはタンパク質をコードするDNAを本発明のタンパク質をコードするDNAと融合させ、これにより調製された融合DNAを発現させることにより、融合タンパク質を調製することができる。

また、あるタンパク質と機能的に同等なタンパク質を調製する当業者によく知られた他の方法としては、ハイブリダイゼーション技術（Sambrook, J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. press, 1989）を利用する方法が挙げられる。即ち、当業者であれば、ヒトKPタンパク質をコードするDNA配列（配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23）もしくはその一部を基に、これと相同性の高いDNAを単離して、該DNAからヒトKPタンパク質と機能的に同等なタンパク質を単離することも通常行いうることである。本発明には、ヒトKPタンパク質をコードするDNAとハイブリダイズするDNAがコードし、ヒトKPタンパク質と機能的に同

等なタンパク質が含まれる。このようなタンパク質としては、例えば、ヒトおよび他の哺乳動物のホモログ（例えば、マウス、ラット、ウサギ、ウシなどがコードするタンパク質）が挙げられる。

ヒト K P タンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA を単離するためのハイブリダイゼーションの条件は、当業者であれば適宜選択することができる。ハイブリダイゼーションの条件としては、例えば、低ストリンジェントな条件が挙げられる。低ストリンジェントな条件とは、ハイブリダイゼーション後の洗浄において、例えば 42°C、2×SSC、0.1% SDS の条件であり、好ましくは 50°C、2×SSC、0.1% SDS の条件である。より好ましいハイブリダイゼーションの条件としては、高ストリンジェントな条件が挙げられる。高ストリンジェントな条件とは、例えば 65°C、0.1×SSC 及び 0.1% SDS の条件である。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同性を有する DNA が効率的に得られることが期待できる。但し、ハイブリダイゼーションのストリンジェンシーに影響する要素としては温度や塩濃度など複数の要素が考えられ、当業者であればこれら要素を適宜選択することで同様のストリンジェンシーを実現することが可能である。ハイブリダイゼーションの条件に関するさらなる指針は、例えば Sambrook ら(1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, N. Y.)、および Ausubel ら(1995, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N. Y.)にユニット 2.10 により、当技術分野において容易に入手可能である。

また、ハイブリダイゼーションにかえて、ヒト K P タンパク質をコードする DNA（配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または 23）の配列情報を基に合成したプライマーを用いる遺伝子増幅法、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を利用して単離することも可能である。

これらハイブリダイゼーション技術や遺伝子増幅技術により単離される DNA がコードする、ヒト K P タンパク質と機能的に同等なタンパク質は、通常、ヒト K

Pタンパク質（配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または25）とアミノ酸配列において高い相同性を有する。本発明のタンパク質には、ヒトK Pタンパク質と機能的に同等であり、かつ配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または25に示されるアミノ酸配列と高い相同性を有するタンパク質も含まれる。高い相同性とは、アミノ酸レベルにおいて、通常、少なくとも65%以上の同一性、好ましくは75%以上の同一性、さらに好ましくは85%以上の同一性、さらに好ましくは95%以上の同一性を指す。タンパク質の相同性を決定するには、文献（Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1983) 80, 726-730）に記載のアルゴリズムにしたがえばよい。

本発明のタンパク質は、後述するそれを産生する細胞や宿主あるいは精製方法により、アミノ酸配列、分子量、等電点又は糖鎖の有無や形態などが異なり得る。しかしながら、得られたタンパク質が、ヒトK Pタンパク質と同等の機能を有している限り、本発明に含まれる。例えば、本発明のタンパク質を原核細胞、例えば大腸菌で発現させた場合、本来のタンパク質のアミノ酸配列のN末端にメチオニン残基が付加される。本発明のタンパク質はこのようなタンパク質も包含する。

本発明のタンパク質は、当業者に公知の方法により、組み換えタンパク質として、また天然のタンパク質として調製することが可能である。組み換えタンパク質であれば、本発明のタンパク質をコードするDNA（例えば配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23に記載の塩基配列を有するDNA）を、適当な発現ベクターに組み込み、これを適当な宿主細胞に導入して得た形質転換体を回収し、抽出物を得た後、イオン交換、逆相、ゲル濾過などのクロマトグラフィー、あるいは本発明のタンパク質に対する抗体をカラムに固定したアフィニティークロマトグラフィーにかけることにより、または、さらにこれらのカラムを複数組み合わせることにより精製し、調製することが可能である。

また、本発明のタンパク質をグルタチオン S-トランスフェラーゼタンパク質との融合タンパク質として、あるいはヒスチジンを複数付加させた組み換えタンパク質として宿主細胞（例えば、動物細胞や大腸菌など）内で発現させた場合には、発現させた組み換えタンパク質はグルタチオンカラムあるいはニッケルカラムを用いて精製することができる。融合タンパク質の精製後、必要に応じて融合タンパク質のうち、目的のタンパク質以外の領域を、トロンビンまたはファクターXaなどにより切断し、除去することも可能である。

天然のタンパク質であれば、当業者に周知の方法、例えば、本発明のタンパク質を発現している組織や細胞の抽出物に対し、後述する本発明のタンパク質に結合する抗体が結合したアフィニティーカラムを作用させて精製することにより単離することができる。抗体はポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。

本発明は、また、本発明のタンパク質の部分ペプチドを包含する。本発明の部分ペプチドは、少なくとも7アミノ酸以上、好ましくは8アミノ酸以上、さらに好ましくは9アミノ酸以上のアミノ酸配列からなる。該部分ペプチドは、例えば、本発明のタンパク質に対する抗体の作製、本発明のタンパク質に結合する化合物のスクリーニングや、本発明のタンパク質の促進剤や阻害剤のスクリーニングに利用し得る。また、本発明のタンパク質のアンタゴニストや競合阻害剤になり得る。本発明の部分ペプチドは、遺伝子工学的手法、公知のペプチド合成法、あるいは本発明のタンパク質を適切なペプチダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成は、例えば、固相合成法、液相合成法のいずれによってもよい。

本発明のタンパク質をコードするDNAは、上述したような本発明のタンパク質の *in vivo* や *in vitro* における生産に利用される他、例えば、本発明のタンパク質をコードする遺伝子の異常に起因する疾患や本発明のタンパク質により治療可能な疾患の遺伝子治療などへの応用も考えられる。本発明のDNAは、本発明の

タンパク質をコードしうるものであればいかなる形態でもよい。即ち、mRNA から合成された cDNA であるか、ゲノム DNA であるか、化学合成 DNA であるかなどを問わない。また、本発明のタンパク質をコードしうる限り、遺伝暗号の縮重に基づく任意の塩基配列を有する DNA が含まれる。

本発明の DNA は、当業者に公知の方法により調製することができる。例えば、本発明のタンパク質を発現している細胞より cDNA ライブラリーを作製し、本発明の DNA の配列（例えば、配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23）の一部をプローブにしてハイブリダイゼーションを行うことにより調製できる。cDNA ライブラリーは、例えば、文献（Sambrook, J. et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)）に記載の方法により調製してもよいし、市販の DNA ライブラリーを用いてもよい。また、本発明のタンパク質を発現している細胞より RNA を調製し、逆転写酵素により cDNA を合成した後、本発明の DNA の配列（例えば、配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23）に基づいてオリゴ DNA を合成し、これをプライマーとして用いて PCR 反応を行い、本発明のタンパク質をコードする cDNA を増幅させることにより調製することも可能である。

また、得られた cDNA の塩基配列を決定することにより、それがコードする翻訳領域を決定でき、本発明のタンパク質のアミノ酸配列を得ることができる。また、得られた cDNA をプローブとしてゲノム DNA ライブラリーをスクリーニングすることにより、ゲノム DNA を単離することができる。

具体的には、次のようにすればよい。まず、本発明のタンパク質を発現する細胞、組織、臓器から、mRNA を単離する。mRNA の単離は、公知の方法、例えば、グアニジン超遠心法(Chirgwin, J. M. et al., Biochemistry (1979) 18, 5294-5299)、AGPC 法 (Chomczynski, P. and Sacchi, N., Anal. Biochem. (1987) 162, 156-159) 等により全 RNA を調製し、mRNA Purification Kit (Pharmacia) 等を

使用して全 RNA から mRNA を精製する。また、QuickPrep mRNA Purification Kit (Pharmacia) を用いることにより mRNA を直接調製することもできる。

得られた mRNA から逆転写酵素を用いて cDNA を合成する。cDNA の合成は、AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit (生化学工業)等を用いて行うこともできる。また、本明細書に記載されたプライマー等を用いて、5'-Ampli FINDER RACE Kit (Clontech 製)およびポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction ; PCR)を用いた 5'-RACE 法(Frohman, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 8998-9002 ; Belyavsky, A. et al., Nucleic Acids Res. (1989) 17, 2919-2932) に従い、cDNA の合成および増幅を行うことができる。

得られた PCR 産物から目的とする DNA 断片を調製し、ベクターDNA と連結する。さらに、これより組換えベクターを作製し、大腸菌等に導入してコロニーを選択して所望の組換えベクターを調製する。目的とする DNA の塩基配列は、公知の方法、例えば、ジデオキシヌクレオチドチェインターミネーション法により確認することができる。

また、本発明の DNA においては、発現に使用する宿主のコドン使用頻度を考慮して、より発現効率の高い塩基配列を設計することができる (Grantham, R. et al., Nucleic Acids Research (1981) 9, 43-74 )。また、本発明の DNA は、市販のキットや公知の方法によって改変することができる。改変としては、例えば、制限酵素による消化、合成オリゴヌクレオチドや適当な DNA フラグメントの挿入、リンカーの付加、開始コドン (ATG) および／または終止コドン (TAA、TGA、又は TAG) の挿入等が挙げられる。

本発明の DNA は、具体的には、次の塩基配列領域からなる DNA を包含する。

- ・ 配列番号 : 1 の塩基配列において 109 位の塩基 A から 1713 位の塩基 T
- ・ 配列番号 : 3 の塩基配列において 170 位の塩基 A から 1135 位の塩基 C
- ・ 配列番号 : 5 の塩基配列において 173 位の塩基 A から 1450 位の塩基 A



- ・ 配列番号：7 の塩基配列において 3 位の塩基 A から 1916 位の塩基 A
- ・ 配列番号：9 の塩基配列において 71 位の塩基 A から 2479 位の塩基 G
- ・ 配列番号：11 の塩基配列において 215 位の塩基 A から 1576 位の塩基 C
- ・ 配列番号：13 の塩基配列において 773 位の塩基 A から 2179 位の塩基 C
- ・ 配列番号：15 の塩基配列において 23 位の塩基 A から 2290 位の塩基 G
- ・ 配列番号：17 の塩基配列において 67 位の塩基 A から 690 位の塩基 G
- ・ 配列番号：19 の塩基配列において 1357 位の塩基 A から 1929 位の塩基 A
- ・ 配列番号：21 の塩基配列において 40 位の塩基 A から 2415 位の塩基 C
- ・ 配列番号：23 の塩基配列において 1371 位の塩基 A から 1494 位の塩基 A

本発明の DNA はまた、配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23に示す塩基配列からなる DNA とハイブリダイズする DNA であり、且つ上記本発明のタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA を含む。ハイブリダイゼーションにおける条件は当業者であれば適宜選択することができるが、具体的には上記した条件を用いることができる。これらの条件において、温度を上げる程に高い相同性を有する DNA を得ることができる。上記のハイブリダイズする DNA は、好ましくは天然由来の DNA、例えば cDNA 又は染色体 DNA である。

本発明は、また、本発明の DNA が挿入されたベクターを提供する。本発明のベクターとしては、宿主細胞内において本発明の DNA を保持したり、本発明のタンパク質を発現させるために有用である。

ベクターとしては、例えば、大腸菌を宿主とする場合には、ベクターを大腸菌（例えば、JM109、DH5 $\alpha$ 、HB101、XL1Blue）などで大量に増幅させ大量調製するために、大腸菌で増幅されるための「ori」をもち、さらに形質転換された大腸菌の選抜遺伝子（例えば、なんらかの薬剤（アンピシリンやテトラサイクリン、カナマイシン、クロラムフェニコール）により判別できるような薬剤耐性遺伝子）

を有すれば特に制限はない。ベクターの例としては、M13 系ベクター、pUC 系ベクター、pBR322、pBluescript、pCR-Script などが挙げられる。また、cDNA のサブクローニング、切り出しを目的とした場合、上記ベクターの他に、例えば、pGEM-T、pDIRECT、pT7 などが挙げられる。本発明のタンパク質を生産する目的においてベクターを使用する場合には、特に、発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、例えば、大腸菌での発現を目的とした場合は、ベクターが大腸菌で増幅されるような上記特徴を持つほかに、宿主を JM109、DH5  $\alpha$ 、HB101、XL1-Blue などの大腸菌とした場合においては、大腸菌で効率よく発現できるようなプロモーター、例えば、lacZ プロモーター (Ward ら, Nature (1989) 341, 544-546 ; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427)、araB プロモーター (Better ら, Science (1988) 240, 1041-1043)、または T7 プロモーターなどを持っていることが不可欠である。このようなベクターとしては、上記ベクターの他に pGEX-5X-1 (ファルマシア社製)、「QIAexpress system」(キアゲン社製)、pEGFP、または pET(この場合、宿主は T7 RNA ポリメラーゼを発現している BL21 が好ましい)などが挙げられる。

また、ベクターには、ポリペプチド分泌のためのシグナル配列が含まれていてもよい。タンパク質分泌のためのシグナル配列としては、大腸菌のペリプラズムに産生させる場合、pelB シグナル配列 (Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) を使用すればよい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば塩化カルシウム法、エレクトロポレーション法を用いて行うことができる。

大腸菌以外にも、例えば、本発明のタンパク質を製造するためのベクターとしては、哺乳動物由来の発現ベクター (例えば、pcDNA3 (インビトロゲン社製) や、pEGF-BOS (Nucleic Acids. Res.1990, 18(17),p5322)、pEF、pCDM8)、昆虫細胞由来の発現ベクター (例えば「Bac-to-BAC baculovairus expression system」(ギブコ BRL 社製)、pBacPAK8)、植物由来の発現ベクター (例えば pMH1、pMH2)、動物ウイルス由来の発現ベクター (例えば、pHSV、pMV、pAdexLcw)、レトロウ

ィルス由来の発現ベクター（例えば、pZlPneo）、酵母由来の発現ベクター（例えば、「Pichia Expression Kit」（インビトロゲン社製）、pNV11、SP-Q01）、枯草菌由来の発現ベクター（例えば、pPL608、pKTH50）が挙げられる。

CHO 細胞、COS 細胞、NIH3T3 細胞等の動物細胞での発現を目的とした場合には、細胞内で発現させるために必要なプロモーター、例えば SV40 プロモーター（Mulligan ら, Nature (1979) 277, 108）、MMLV-LTR プロモーター、EF1 $\alpha$  プロモーター（Mizushima ら, Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322）、CMV プロモーターなどを持っていることが不可欠であり、細胞への形質転換を選抜するための遺伝子（例えば、薬剤（ネオマイシン、G418 など）により判別できるような薬剤耐性遺伝子）を有すればさらに好ましい。このような特性を有するベクターとしては、例えば、pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、pOP13 などが挙げられる。

さらに、遺伝子を安定的に発現させ、かつ、細胞内での遺伝子のコピー数の増幅を目的とする場合には、核酸合成経路を欠損した CHO 細胞にそれを相補する DHFR 遺伝子を有するベクター（例えば、pCHOI など）を導入し、メトトレキセート（MTX）により増幅させる方法が挙げられ、また、遺伝子の一過性の発現を目的とする場合には、SV40 T 抗原を発現する遺伝子を染色体上に持つ COS 細胞を用いて SV40 の複製起点を持つベクター（pcD など）で形質転換する方法が挙げられる。複製開始点としては、また、ポリオーマウィルス、アデノウィルス、ウシパピローマウィルス（BPV）等の由来のものを用いることもできる。さらに、宿主細胞系で遺伝子コピー数増幅のため、発現ベクターは選択マーカーとして、アミノグリコシドトランスフェラーゼ（APH）遺伝子、チミジンキナーゼ（TK）遺伝子、大腸菌キサンチンゲアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（Ecogpt）遺伝子、ジヒドロ葉酸還元酵素（dhfr）遺伝子等を含むことができる。

一方、動物の生体内で本発明の DNA を発現させる方法としては、本発明の DNA を適当なベクターに組み込み、例えば、レトロウイルス法、リポソーム法、カチオンリポソーム法、アデノウイルス法などにより生体内に導入する方法など

が挙げられる。これにより、本発明の K P 遺伝子の変異に起因する疾患に対する遺伝子治療を行うことが可能である。用いられるベクターとしては、例えば、アデノウイルスベクター（例えば pAdexlcw）やレトロウイルスベクター（例えば pZ IPneo）などが挙げられるが、これらに制限されない。ベクターへの本発明の DNA の挿入などの一般的な遺伝子操作は、常法に従って行うことが可能である（Molecular Cloning ,5.61-5.63）。生体内への投与は、ex vivo 法であっても、in vivo 法であってもよい。

また、本発明は、本発明のベクターが導入された宿主細胞を提供する。本発明のベクターが導入される宿主細胞としては特に制限はなく、例えば、大腸菌や種々の動物細胞などを用いることが可能である。本発明の宿主細胞は、例えば、本発明のタンパク質の製造や発現のための産生系として使用することができる。タンパク質製造のための産生系は、in vitro および in vivo の産生系がある。in vitro の産生系としては、真核細胞を使用する産生系や原核細胞を使用する産生系が挙げられる。

真核細胞を使用する場合、例えば、動物細胞、植物細胞、真菌細胞を宿主に用いることができる。動物細胞としては、哺乳類細胞、例えば、CHO（J. Exp. Med. (1995) 108, 945）、COS、3T3、ミエローマ、BHK（baby hamster kidney）、HeLa、Vero、両生類細胞、例えばアフリカツメガエル卵母細胞（Valle, et al., Nature (1981) 291, 358-340）、あるいは昆虫細胞、例えば、Sf9、Sf21、Tn5 が知られている。CHO 細胞としては、特に、DHFR 遺伝子を欠損した CHO 細胞である dhfr-CHO（Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1980) 77, 4216-4220）や CHO K-1（Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1968) 60, 1275）を好適に使用することができる。動物細胞において、大量発現を目的とする場合には特に CHO 細胞が好ましい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば、リン酸カルシウム法、DEAE デキストラン法、カチオニックリボソーム DOTAP（ベーリンガーマンハイム社製）を用いた

方法、エレクトロポレーション法、リポフェクションなどの方法で行うことが可能である。

植物細胞としては、例えば、ニコチアナ・タバカム (*Nicotiana tabacum*) 由来の細胞がタンパク質生産系として知られており、これをカルス培養すればよい。真菌細胞としては、酵母、例えば、サッカロミセス (*Saccharomyces*) 属、例えば、サッカロミセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*)、糸状菌、例えば、アスペルギルス (*Aspergillus*) 属、例えば、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*) が知られている。

原核細胞を使用する場合、細菌細胞を用いる産生系がある。細菌細胞としては、大腸菌 (*E. coli*)、例えば、JM109、DH5 $\alpha$ 、HB101 等が挙げられ、その他、枯草菌が知られている。

これらの細胞を目的とする DNA により形質転換し、形質転換された細胞を *in vitro* で培養することによりタンパク質が得られる。培養は、公知の方法に従い行うことができる。例えば、動物細胞の培養液として、例えば、DMEM、MEM、RPMI 1640、IMDM を使用することができる。その際、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を併用することもできるし、無血清培養してもよい。培養時の pH は、約 6~8 であるのが好ましい。培養は、通常、約 30~40°C で約 15~200 時間行い、必要に応じて培地の交換、通気、攪拌を加える。

一方、*in vivo* でタンパク質を産生させる系としては、例えば、動物を使用する産生系や植物を使用する産生系が挙げられる。これらの動物又は植物に目的とする DNA を導入し、動物又は植物の体内でタンパク質を産生させ、回収する。本発明における「宿主」とは、これらの動物、植物を包含する。

動物を使用する場合、哺乳類動物、昆虫を用いる産生系がある。哺乳類動物としては、ヤギ、ブタ、ヒツジ、マウス、ウシを用いることができる (Vicki Glaser, SPECTRUM Biotechnology Applications, 1993)。また、哺乳類動物を用いる場合、トランスジェニック動物を用いることができる。

例えば、目的とする DNA を、ヤギ $\beta$ カゼインのような乳汁中に固有に産生されるタンパク質をコードする遺伝子との融合遺伝子として調製する。次いで、この融合遺伝子を含む DNA 断片をヤギの胚へ注入し、この胚を雌のヤギへ移植する。胚を受容したヤギから生まれるトランスジェニックヤギ又はその子孫が産生する乳汁から、目的のタンパク質を得ることができる。トランスジェニックヤギから産生されるタンパク質を含む乳汁量を増加させるために、適宜ホルモンをトランスジェニックヤギに使用してもよい (Ebert, K.M. et al., Bio/Technology (1994) 12, 699-702 )。

また、昆虫としては、例えばカイコを用いることができる。カイコを用いる場合、目的のタンパク質をコードする DNA を挿入したバキュロウィルスをカイコに感染させることにより、このカイコの体液から目的のタンパク質を得ることができる (Susumu, M. et al., Nature (1985) 315, 592-594 )。

さらに、植物を使用する場合、例えばタバコを用いることができる。タバコを用いる場合、目的とするタンパク質をコードする DNA を植物発現用ベクター、例えば pMON 530 に挿入し、このベクターをアグロバクテリウム・ツメファシエンス (*Agrobacterium tumefaciens*) のようなバクテリアに導入する。このバクテリアをタバコ、例えば、ニコチアナ・タバカム (*Nicotiana tabacum*) に感染させ、本タバコの葉より所望のポリペプチドを得ることができる (Julian K.-C. Ma et al., Eur. J. Immunol. (1994) 24, 131-138)。

これにより得られた本発明のタンパク質は、宿主細胞内または細胞外 (培地など) から単離し、実質的に純粋で均一なタンパク質として精製することができる。タンパク質の分離、精製は、通常のタンパク質の精製で使用されている分離、精製方法を使用すればよく、何ら限定されるものではない。例えば、クロマトグラフィークラム、フィルター、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、免疫沈降、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動法、透析、再結晶等を適宜選択、組み合わせればタンパク質を分離、精製することができる。

クロマトグラフィーとしては、例えばアフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーは、液相クロマトグラフィー、例えば HPLC、FPLC 等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。本発明は、これらの精製方法を用い、高度に精製されたタンパク質も包含する。

なお、タンパク質を精製前又は精製後に適当なタンパク質修飾酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり部分的にペプチドを除去することもできる。タンパク質修飾酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、リシルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グルコシダーゼなどが用いられる。

本発明は、また、本発明のタンパク質と結合する抗体を提供する。本発明の抗体の形態には、特に制限はなく、ポリクローナル抗体の他、モノクローナル抗体も含まれる。また、ウサギなどの免疫動物に本発明のタンパク質を免疫して得た抗血清、すべてのクラスのポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体、さらにヒト抗体や遺伝子組み換えによるヒト型化抗体も含まれる。

抗体取得の感作抗原として使用される本発明のタンパク質は、その由来となる動物種に制限されないが哺乳動物、例えばヒト、マウス又はラット由来のタンパク質が好ましく、特にヒト由来のタンパク質が好ましい。ヒト由来のタンパク質は、本明細書に開示される遺伝子配列又はアミノ酸配列を用いて得ることができる。

本発明において、感作抗原として使用されるタンパク質は、完全なタンパク質であってもよいし、また、タンパク質の部分ペプチドであってもよい。タンパク質の部分ペプチドとしては、例えば、タンパク質のアミノ基 (N) 末端断片やカル

ボキシ (C) 末端断片が挙げられる。本明細書で述べる「抗体」とはタンパク質の全長又は断片に反応する抗体を意味する。

本発明のタンパク質又はその断片をコードする遺伝子を公知の発現ベクター系に挿入し、該ベクターによって本明細書で述べた宿主細胞を形質転換させ、該宿主細胞内外から目的のタンパク質又はその断片を公知の方法で得て、これらを感じ作抗原として用いればよい。また、タンパク質を発現する細胞又はその溶解物あるいは化学的に合成した本発明のタンパク質を感じ作抗原として使用してもよい。短いペプチドは、キーホールリンベットヘモシアニン、ウシ血清アルブミン、卵白アルブミンなどのキャリアタンパク質と適宜結合させて抗原とすることが好ましい。

感作抗原で免疫される哺乳動物としては、特に限定されるものではないが、細胞融合に使用する親細胞との適合性を考慮して選択するのが好ましく、一般的には、げっ歯目、ウサギ目、霊長目の動物が使用される。

げっ歯目の動物としては、例えば、マウス、ラット、ハムスター等が使用される。ウサギ目の動物としては、例えば、ウサギが使用される。霊長目の動物としては、例えば、サルが使用される。サルとしては、狭鼻下目のサル (旧世界ザル)、例えば、カニクイザル、アカゲザル、マントヒヒ、チンパンジー等が使用される。

感作抗原を動物に免疫するには、公知の方法に従って行われる。一般的方法としては、感作抗原を哺乳動物の腹腔内又は皮下に注射する。具体的には、感作抗原を PBS (Phosphate-Buffered Saline) や生理食塩水等で適量に希釈、懸濁したのに対し、所望により通常のアジュバント、例えば、フロイント完全アジュバントを適量混合し、乳化後、哺乳動物に投与する。さらに、その後、フロイント不完全アジュバントに適量混合した感作抗原を、4~21 日毎に数回投与することが好ましい。また、感作抗原免疫時に適当な担体を使用することができる。このように免疫し、血清中に所望の抗体レベルが上昇するのを常法により確認する。



ここで、本発明のタンパク質に対するポリクローナル抗体を得るには、血清中の所望の抗体レベルが上昇したことを確認した後、抗原を感作した哺乳動物の血液を取り出す。この血液から公知の方法により血清を分離する。ポリクローナル抗体としては、ポリクローナル抗体を含む血清を使用してもよいし、必要に応じこの血清からポリクローナル抗体を含む画分をさらに単離して、これを使用してもよい。例えば、本発明のタンパク質をカップリングさせたアフィニティーカラムを用いて、本発明のタンパク質のみを認識する画分を得て、さらにこの画分をプロテイン A あるいはプロテイン G カラムを利用して精製することにより、免疫グロブリン G あるいは M を調製することができる。

モノクローナル抗体を得るには、上記抗原を感作した哺乳動物の血清中に所望の抗体レベルが上昇するのを確認した後に、哺乳動物から免疫細胞を取り出し、細胞融合に付せばよい。この際、細胞融合に使用される好ましい免疫細胞として、特に脾細胞が挙げられる。前記免疫細胞と融合される他方の親細胞としては、好ましくは哺乳動物のミエローマ細胞、より好ましくは、薬剤による融合細胞選別のための特性を獲得したミエローマ細胞が挙げられる。

前記免疫細胞とミエローマ細胞の細胞融合は基本的には公知の方法、例えば、ミルステインらの方法(Galfre, G. and Milstein, C., *Methods Enzymol.* (1981) 73, 3-46) 等に準じて行うことができる。

細胞融合により得られたハイブリドーマは、通常の選択培養液、例えば、HAT 培養液（ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含む培養液）で培養することにより選択される。当該 HAT 培養液での培養は、目的とするハイブリドーマ以外の細胞（非融合細胞）が死滅するのに十分な時間、通常、数日～数週間継続して行う。次いで、通常の限界希釈法を実施し、目的とする抗体を産生するハイブリドーマのスクリーニングおよびクローニングを行う。

また、ヒト以外の動物に抗原を免疫して上記ハイブリドーマを得る他に、ヒトリンパ球、例えば EB ウィルスに感染したヒトリンパ球を *in vitro* でタンパク質、

タンパク質発現細胞又はその溶解物で感作し、感作リンパ球をヒト由来の永久分裂能を有するミエローマ細胞、例えば U266 と融合させ、タンパク質への結合活性を有する所望のヒト抗体を産生するハイブリドーマを得ることもできる（特開昭 63-17688 号公報）。

次いで、得られたハイブリドーマをマウス腹腔内に移植し、同マウスより腹水を回収し、得られたモノクローナル抗体を、例えば、硫安沈殿、プロテイン A、プロテイン G カラム、DEAE イオン交換クロマトグラフィー、本発明のタンパク質をカップリングしたアフィニティーカラムなどにより精製することで調製することが可能である。本発明の抗体は、本発明のタンパク質の精製、検出に用いられる他、本発明のタンパク質のアゴニストやアンタゴニストの候補になる。また、この抗体を本発明のタンパク質が関与する疾患の抗体治療へ応用することも考えられる。得られた抗体を人体に投与する目的（抗体治療）で使用する場合には、免疫原性を低下させるため、ヒト抗体やヒト型抗体が好ましい。

例えば、ヒト抗体遺伝子のレパートリーを有するトランスジェニック動物に抗原となるタンパク質、タンパク質発現細胞又はその溶解物を免疫して抗体産生細胞を取得し、これをミエローマ細胞と融合させたハイブリドーマを用いてタンパク質に対するヒト抗体を取得することができる（国際公開番号 W092-03918、W093-2227、W094-02602、W094-25585、W096-33735 および W096-34096 参照）。

ハイブリドーマを用いて抗体を産生する以外に、抗体を産生する感作リンパ球等の免疫細胞を癌遺伝子（oncogene）により不死化させた細胞を用いてもよい。

このように得られたモノクローナル抗体はまた、遺伝子組換え技術を用いて産生させた組換え型抗体として得ることができる（例えば、Borrebaeck, C. A. K. and Larrick, J. W., THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990 参照）。組換え型抗体は、それをコードする DNA をハイブリドーマ又は抗体を産生する感作リンパ球等の免

疫細胞からクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入し産生させる。本発明は、この組換え型抗体を包含する。

さらに、本発明の抗体は、本発明のタンパク質に結合する限り、その抗体断片や抗体修飾物であってよい。例えば、抗体断片としては、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv 又は H 鎖と L 鎖の Fv を適当なリンカーで連結させたシングルチェーン Fv(scFv) (Huston, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 5879-5883) が挙げられる。具体的には、抗体を酵素、例えば、パパイン、ペプシンで処理し抗体断片を生成させるか、又は、これら抗体断片をコードする遺伝子を構築し、これを発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させる（例えば、Co, M. S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976 ; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J. et al., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669 ; Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137 参照)。

抗体修飾物として、ポリエチレングリコール (PEG) 等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる。本発明の「抗体」にはこれらの抗体修飾物も包含される。このような抗体修飾物を得るには、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。これらの方法はこの分野において既に確立されている。

また、本発明の抗体は、公知の技術を使用して非ヒト抗体由来の可変領域とヒト抗体由来の定常領域からなるキメラ抗体又は非ヒト抗体由来の CDR (相補性決定領域) とヒト抗体由来の FR (フレームワーク領域) 及び定常領域からなるヒト型化抗体として得ることができる。

前記のように得られた抗体は、均一にまで精製することができる。本発明で用いられる抗体の分離、精製は通常のタンパク質で使用されている分離、精製方法

を使用すればよい。例えば、アフィニティークロマトグラフィー等のクロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、透析、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動等を適宜選択、組み合わせれば、抗体を分離、精製することができる(Antibodies : A Laboratory Manual, Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988) が、これらに限定されるものではない。上記で得られた抗体の濃度測定は吸光度の測定又は酵素結合免疫吸着検定法(Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)等により行うことができる。

アフィニティークロマトグラフィーに用いるカラムとしては、プロテインAカラム、プロテインGカラムが挙げられる。例えば、プロテインAカラムを用いたカラムとして、Hyper D, POROS, Sepharose F. F. (Pharmacia) 等が挙げられる。

アフィニティークロマトグラフィー以外のクロマトグラフィーとしては、例えば、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる(Strategies for Protein Purification and Characterization : A Laboratory Course Manual, Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーは HPLC、FPLC 等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。

また、本発明の抗体の抗原結合活性を測定する方法として、例えば、吸光度の測定、酵素結合免疫吸着検定法(Enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)、EIA (酵素免疫測定法)、RIA (放射免疫測定法) あるいは蛍光抗体法を用いることができる。ELISA を用いる場合、本発明の抗体を固相化したプレートに本発明のタンパク質を添加し、次いで目的の抗体を含む試料、例えば、抗体産生細胞の培養上清や精製抗体を加える。酵素、例えば、アルカリフォスファターゼ等で標識した抗体を認識する二次抗体を添加し、プレートをインキュベーションし、次いで洗浄した後、p-ニトロフェニル燐酸などの酵素基質を加えて吸光度を測定することで抗原結合活性を評価することができる。タンパク質としてタンパク質の

断片、例えばその C 末端からなる断片を使用してもよい。本発明の抗体の活性評価には、BIAcore(Pharmacia 製)を使用することができる。

これらの手法を用いることにより、本発明の抗体と試料中に含まれる本発明のタンパク質が含まれると予想される試料とを接触せしめ、該抗体と該タンパク質との免疫複合体を検出又は測定することからなる、本発明のタンパク質の検出又は測定方法を実施することができる。本発明のタンパク質の検出又は測定方法は、タンパク質を特異的に検出又は測定することができるため、タンパク質を用いた種々の実験等に有用である。

本発明はまた、ヒト K P タンパク質をコードする DNA (配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23) またはその相補鎖に相補的な少なくとも 15 ヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを提供する。

ここで「相補鎖」とは、A:T (ただし RNA の場合は U)、G:C の塩基対からなる 2 本鎖核酸の一方の鎖に対する他方の鎖を指す。また、「相補的」とは、少なくとも 15 個の連続したヌクレオチド領域で完全に相補配列である場合に限られず、少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 80%、より好ましくは 90%、さらに好ましくは 95% 以上の塩基配列上の相同性を有すればよい。相同性を決定するためのアルゴリズムは本明細書に記載したものを使用すればよい。

このような核酸には、本発明のタンパク質をコードする DNA の検出や増幅に用いるプローブやプライマー、該 DNA の発現を検出するためのプローブやプライマー、本発明のタンパク質の発現を制御するためのヌクレオチド又はヌクレオチド誘導体 (例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドやリボザイム、またはこれらをコードする DNA 等) が含まれる。また、このような核酸は、DNA チップの作製に利用することもできる。

プライマーとして用いる場合、3' 側の領域は相補的とし、5' 側には制限酵素認識配列やタグなどを付加することができる。

アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、例えば、配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23の塩基配列中のいずれかの箇所にハイブリダイズするアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。このアンチセンスオリゴヌクレオチドは、好ましくは配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23の塩基配列中の連続する少なくとも15個以上のヌクレオチドに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドである。さらに好ましくは、連続する少なくとも15個以上のヌクレオチドが翻訳開始コドンを含むアンチセンスオリゴヌクレオチドである。

アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、それらの誘導体や修飾体を使用することができる。修飾体として、例えばメチルホスホネート型又はエチルホスホネート型のような低級アルキルホスホネート修飾体、ホスホロチオエート修飾体又はホスホロアミデート修飾体等が挙げられる。

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、DNA 又は mRNA の所定の領域を構成するヌクレオチドに対応するヌクレオチドが全て相補配列であるもののみならず、DNA または mRNA とオリゴヌクレオチドとが配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、または23に示される塩基配列に特異的にハイブリダイズできる限り、1 又は複数個のヌクレオチドのミスマッチが存在しているものも含まれる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、本発明のタンパク質の産生細胞に作用して、該タンパク質をコードする DNA 又は mRNA に結合することにより、その転写又は翻訳を阻害したり、mRNA の分解を促進したりして、本発明のタンパク質の発現を抑制することにより、結果的に本発明のタンパク質の作用を抑制する効果を有する。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は、それらに対して不活性な適当な基剤と混和して塗布剤、パップ剤等の外用剤とすることができる。

また、必要に応じて、賦形剤、等張化剤、溶解補助剤、安定化剤、防腐剤、無痛化剤等を加えて錠剤、散財、顆粒剤、カプセル剤、リポソームカプセル剤、注射剤、液剤、点鼻剤など、さらに凍結乾燥剤とすることができる。これらは常法にしたがって調製することができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体は患者の患部に直接適用するか、又は血管内に投与するなどして結果的に患部に到達し得るように患者に適用する。さらには、持続性、膜透過性を高めるアンチセンス封入素材を用いることもできる。例えば、リポソーム、ポリ-L- リジン、リピッド、コレステロール、リポフェクチン又はこれらの誘導体が挙げられる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体の投与量は、患者の状態に応じて適宜調整し、好ましい量を用いることができる。例えば、0.1 ~100mg/kg、好ましくは0.1~50mg/kg の範囲で投与することができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドは本発明のタンパク質の発現を阻害し、従って本発明のタンパク質の生物学的活性を抑制することにおいて有用である。また、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを含有する発現阻害剤は、本発明のタンパク質の生物学的活性を抑制することが可能である点で有用である。

本発明のタンパク質は、これに結合する化合物のスクリーニングに有用である。すなわち、本発明のタンパク質と、該タンパク質に結合する化合物を含むと予想される被検試料とを接触せしめ、そして本発明のタンパク質に結合する活性を有する化合物を選択する、ことからなる本発明のタンパク質に結合する化合物をスクリーニングする方法において使用される。

スクリーニングに用いられる本発明のタンパク質は組換えタンパク質であっても、天然由来のタンパク質であってもよい。また部分ペプチドであってもよい。また細胞表面に発現させた形態、または膜画分としての形態であってもよい。被検試料としては特に制限はなく、例えば、細胞抽出物、細胞培養上清、発酵微生物産生物、海洋生物抽出物、植物抽出物、精製若しくは粗精製タンパク質、ペプ

チド、非ペプチド性化合物、合成低分子化合物、天然化合物が挙げられる。被検試料を接触させる本発明のタンパク質は、例えば、精製したタンパク質として、可溶型タンパク質として、担体に結合させた形態として、他のタンパク質との融合タンパク質として、細胞膜上に発現させた形態として、膜画分として被検試料に接触させることができる。

本発明のタンパク質を用いて、例えば該タンパク質に結合するタンパク質をスクリーニングする方法としては、当業者に公知の多くの方法を用いることが可能である。このようなスクリーニングは、例えば、免疫沈降法により行うことができる。具体的には、以下のように行うことができる。本発明のタンパク質をコードする遺伝子を、pSV2neo, pcDNA I, pCD8 などの外来遺伝子発現用のベクターに挿入することで動物細胞などで当該遺伝子を発現させる。発現に用いるプロモーターとしては SV40 early promoter (Rigby In Williamson (ed.), Genetic Engineering, Vol.3. Academic Press, London, p.83-141(1982)), EF-1  $\alpha$  promoter (Kim ら Gene 91, p.217-223 (1990)), CAG promoter (Niwa et al. Gene 108, p.193-200 (1991)), RSV LTR promoter (Cullen Methods in Enzymology 152, p.684-704 (1987)), SR  $\alpha$  promoter (Takebe et al. Mol. Cell. Biol. 8, p.466 (1988)), CMV immediate early promoter (Seed and Aruffo Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, p.3365-3369 (1987)), SV40 late promoter (Gheysen and Fiers J. Mol. Appl. Genet. 1, p.385-394 (1982)), Adenovirus late promoter (Kaufman et al. Mol. Cell. Biol. 9, p. 946 (1989)), HSV TK promoter 等の一般的に使用できるプロモーターであれば何を用いてもよい。

動物細胞に遺伝子を導入することで外来遺伝子を発現させるためには、エレクトロポレーション法 (Chu, G. et al. Nucl. Acid Res. 15, 1311-1326 (1987))、リン酸カルシウム法 (Chen, C and Okayama, H. Mol. Cell. Biol. 7, 2745-2752 (1987))、DEAE デキストラン法 (Lopata, M. A. et al. Nucl. Acids Res. 12, 5707-5717 (1984); Sussman, D. J. and Milman, G. Mol. Cell. Biol. 4, 164



2-1643 (1985))、リポフェクチン法 (Derijard, B. Cell 7, 1025-1037 (1994); Lamb, B. T. et al. Nature Genetics 5, 22-30 (1993); Rabindran, S. K. et al. Science 259, 230-234 (1993))等の方法があるが、いずれの方法によってもよい。

特異性の明らかとなっているモノクローナル抗体の認識部位（エピトープ）を本発明のタンパク質の N 末または C 末に導入することにより、モノクローナル抗体の認識部位を有する融合タンパク質として本発明のタンパク質を発現させることができる。用いるエピトープ-抗体系としては市販されているものを利用することができる（実験医学 13, 85-90 (1995))。マルチクローニングサイトを介して、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ、マルトース結合タンパク質、グルタチオン S-トランスフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質 (GFP) などとの融合タンパク質を発現することができるベクターが市販されている。

融合タンパク質にすることにより本発明のタンパク質の性質をできるだけ変化させないようにするために数個から十数個のアミノ酸からなる小さなエピトープ部分のみを導入して、融合タンパク質を調製する方法も報告されている。例えば、ポリヒスチジン (His-tag)、インフルエンザ凝集素 HA、ヒト c-myc、FLAG、Vesicular stomatitis ウイルス糖タンパク質 (VSV-GP)、T7 gene10 タンパク質 (T7-tag)、ヒト単純ヘルペスウイルス糖タンパク質 (HSV-tag)、E-tag (モノクローナルファージ上のエピトープ) などのエピトープとそれを認識するモノクローナル抗体を、本発明のタンパク質に結合するタンパク質のスクリーニングのためのエピトープ-抗体系として利用できる（実験医学 13, 85-90 (1995))。

免疫沈降においては、これらの抗体を、適当な界面活性剤を利用して調製した細胞溶解液に添加することにより免疫複合体を形成させる。この免疫複合体は本発明のタンパク質、それと結合能を有するタンパク質、および抗体からなる。上記エピトープに対する抗体を用いる以外に、本発明のタンパク質に対する抗体を利用して免疫沈降を行うことも可能である。本発明のタンパク質に対する抗体は、

例えば、本発明のタンパク質をコードする遺伝子を適当な大腸菌発現ベクターに導入して大腸菌内で発現させ、発現させたタンパク質を精製し、これをウサギやマウス、ラット、ヤギ、ニワトリなどに免疫することで調製することができる。また、合成した本発明のタンパク質の部分ペプチドを上記の動物に免疫することによって調製することもできる。

免疫複合体は、例えば、抗体がマウス IgG 抗体であれば、Protein A Sepharose や Protein G Sepharose を用いて沈降させることができる。また、本発明のタンパク質を、例えば、GST などのエピトープとの融合タンパク質として調製した場合には、グルタチオン-Sepharose 4B などのこれらエピトープに特異的に結合する物質を利用して、本発明のタンパク質の抗体を利用した場合と同様に、免疫複合体を形成させることができる。

免疫沈降の一般的な方法については、例えば、文献 (Harlow, E. and Lane, D.: Antibodies, pp.511-552, Cold Spring Harbor Laboratory publications, New York (1988)) 記載の方法に従って、または準じて行えばよい。

免疫沈降されたタンパク質の解析には SDS-PAGE が一般的であり、適当な濃度のゲルを用いることでタンパク質の分子量により結合していたタンパク質を解析することができる。また、この際、一般的には本発明のタンパク質に結合したタンパク質は、クマシー染色や銀染色といったタンパク質の通常の染色法では検出することは困難であるので、放射性同位元素である  $^{35}\text{S}$ -メチオニンや  $^{35}\text{S}$ -システインを含んだ培養液で細胞を培養し、該細胞内のタンパク質を標識して、これを検出することで検出感度を向上させることができる。タンパク質の分子量が判明すれば直接 SDS-ポリアクリルアミドゲルから目的のタンパク質を精製し、その配列を決定することもできる。

また、本発明のタンパク質を用いて、該タンパク質に結合するタンパク質を単離する方法としては、例えば、ウエストウエスタンブロッティング法 (Skolnik, E. Y. et al., Cell (1991) 65, 83-90) を用いて行うことができる。すなわち、

本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される細胞、組織、臓器(例えば、肝臓や腎臓)よりファージベクター ( $\lambda$ gt11, ZAP など) を用いた cDNA ライブラリーを作製し、これを LB-アガロース上で発現させフィルターに発現させたタンパク質を固定し、精製して標識した本発明のタンパク質と上記フィルターとを反応させ、本発明のタンパク質と結合したタンパク質を発現するプラークを標識により検出すればよい。本発明のタンパク質を標識する方法としては、ビオチンとアビジンの結合性を利用する方法、本発明のタンパク質又は本発明のタンパク質に融合したペプチド又はポリペプチド (例えば GST など) に特異的に結合する抗体を利用する方法、ラジオアイソトープを利用する方法又は蛍光を利用する方法等が挙げられる。

また、本発明のスクリーニング方法の他の態様としては、細胞を用いた 2-ハイブリッドシステム (Fields, S., and Sternglanz, R., Trends. Genet. (1994) 10, 286-292, Dalton S, and Treisman R (1992) Characterization of SAP-1, a protein recruited by serum response factor to the c-fos serum response element. Cell 68, 597-612, 「MATCHMAKER Two-Hybrid System」, 「Mammalian MATCHMAKER Two-Hybrid Assay Kit」, 「MATCHMAKER One-Hybrid System」(いずれもクロンテック社製)、「HybriZAP Two-Hybrid Vector System」(ストラタジーン社製)) を用いて行う方法が挙げられる。2-ハイブリッドシステムにおいては、本発明のタンパク質またはその部分ペプチドを SRF DNA 結合領域または GAL4 DNA 結合領域と融合させて酵母細胞の中で発現させ、本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される細胞より、VP16 または GAL4 転写活性化領域と融合する形で発現するような cDNA ライブラリーを作製し、これを上記酵母細胞に導入し、検出された陽性クローンからライブラリー由来 cDNA を単離する(酵母細胞内で本発明のタンパク質と結合するタンパク質が発現すると、両者の結合によりレポーター遺伝子が活性化され、陽性のクローンが確認できる)。単離した cDNA を大腸菌に導入して発現させることにより、該 cDNA がコードする

タンパク質を得ることができる。これにより本発明のタンパク質に結合するタンパク質またはその遺伝子を調製することが可能である。2-ハイブリッドシステムにおいて用いられるレポーター遺伝子としては、例えば、HIS3 遺伝子の他、Ade2 遺伝子、LacZ 遺伝子、CAT 遺伝子、ルシフェラーゼ遺伝子、PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor type1) 遺伝子等が挙げられるが、これらに制限されない。2 ハイブリッド法によるスクリーニングは、酵母の他、哺乳動物細胞などを使って行うこともできる。

本発明のタンパク質と結合する化合物のスクリーニングは、アフィニティークロマトグラフィーを用いて行うこともできる。例えば、本発明のタンパク質をアフィニティークラムの担体に固定し、ここに本発明のタンパク質と結合するタンパク質を発現していることが予想される被検試料を適用する。この場合の被検試料としては、例えば細胞抽出物、細胞溶解物等が挙げられる。被検試料を適用した後、カラムを洗浄し、本発明のタンパク質に結合したタンパク質を調製することができる。

得られたタンパク質は、そのアミノ酸配列を分析し、それを基にオリゴ DNA を合成し、該 DNA をプローブとして cDNA ライブラリーをスクリーニングすることにより、該タンパク質をコードする DNA を得ることができる。

本発明において、結合した化合物を検出又は測定する手段として表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーを使用することもできる。表面プラズモン共鳴現象を利用したバイオセンサーは、本発明のタンパク質と被検化合物との間の相互作用を微量のタンパク質を用いてかつ標識することなく、表面プラズモン共鳴シグナルとしてリアルタイムに観察することが可能である（例えば BIAcore、Pharmacia 製）。したがって、BIAcore 等のバイオセンサーを用いることにより本発明のタンパク質と被検化合物との結合を評価することが可能である。

また、タンパク質に限らず、本発明のタンパク質に結合する化合物（アゴニストおよびアンタゴニストを含む）を単離する方法としては、例えば、固定した本

発明のタンパク質に、合成化合物、天然物バンク、もしくはランダムファージペプチドディスプレイライブラリーを作用させ、本発明のタンパク質に結合する分子をスクリーニングする方法や、コンビナトリアルケミストリー技術によるハイスループットを用いたスクリーニング方法(Wrighton NC; Farrell FX; Chang R; Kashyap AK; Barbone FP; Mulcahy LS; Johnson DL; Barrett RW; Jolliffe LK; Dower WJ., Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin, Science (UNITED STATES) Jul 26 1996, 273 p458-64、Verdine G L., The combinatorial chemistry of nature. Nature (ENGLAND) Nov 7 1996, 384 p11-13、Hogan JC Jr., Directed combinatorial chemistry. Nature (ENGLAND) Nov 7 1996, 384 p17-9) が当業者に公知である。

本発明のスクリーニングにより単離する化合物は、本発明のタンパク質の活性を調節するための薬剤の候補となり、本発明のタンパク質の発現異常や機能異常などに起因する疾患や本発明のタンパク質の活性を制御することにより治療可能な疾患の治療への応用が考えられる。本発明のスクリーニング方法を用いて単離する化合物の構造の一部を、付加、欠失および／または置換により変換される物質も、本発明のタンパク質に結合する化合物に含まれる。

本発明のタンパク質、または本発明のスクリーニングにより単離する化合物をヒトや動物、例えばマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ブタ、ウシ、サル、マントヒヒ、チンパンジーの医薬として使用する場合には、タンパク質や単離された化合物自体を直接患者に投与する以外に、公知の製剤学的方法により製剤化して投与を行うことも可能である。例えば、必要に応じて糖衣を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤として経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、薬理学的に許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤

などと適宜組み合わせ、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することが考えられる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

錠剤、カプセル剤に混和することができる添加剤としては、例えばゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸のような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖又はサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油又はチェリーのような香味剤が用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記の材料にさらに油脂のような液状担体を含むことができる。注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えば D-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート 80<sup>(TM)</sup>、HCO-50 と併用してもよい。

油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

患者への投与は、例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射などのほか、鼻腔内的、経気管支的、筋内的、経皮的、または経口的に当業者に公知の方法により行いうる。投与量は、患者の体重や年齢、投与方法などにより変動するが、当業者であれば適当な投与量を適宜選択することが可能である。また、該化合物が DNA によりコードされうるものであれば、該 DNA を遺伝子治療用ベクターに組込

み、遺伝子治療を行うことも考えられる。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

本発明のタンパク質の投与量は、その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人(体重 60kg として)においては、1 日あたり約 100 $\mu$ g から 20mg であると考えられる。

本発明のタンパク質と結合する化合物や本発明のタンパク質の活性を調節する化合物の投与量は、症状により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人(体重 60kg として)においては、1 日あたり約 0.1 から 100mg、好ましくは約 1.0 から 50mg、より好ましくは約 1.0 から 20mg であると考えられる。

非経口的に投与する場合は、その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法によっても異なるが、例えば注射剤の形では通常成人(体重 60kg として)においては、通常、1 日当り約 0.01 から 30mg、好ましくは約 0.1 から 20mg、より好ましくは約 0.1 から 10mg 程度を静脈注射により投与するのが好都合であると考えられる。他の動物の場合も、体重 60kg 当たりに換算した量、あるいは体表面積あたりに換算した量を投与することができる。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

##### [実施例 1] オリゴキャップ法による cDNA ライブラリーの作製

ヒト胎児精巣由来のテラトカルシノーマ細胞でレチノイン酸処理により神経細胞に分化可能な NT-2 神経前駆細胞 (Stratagene 社より購入) を、添付のマニュアルにしたがって次のように処理したものを用いた。

- (1) NT-2 細胞をレチノイン酸で誘導しないで培養 (NT2RM4)、
- (2) NT-2 細胞を培養後、レチノイン酸を添加して誘導後、2 週間培養 (NT2RP 2)

培養細胞をそれぞれ集めて、文献 (J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press 1989) 記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ dT セルロースで poly(A)<sup>+</sup> RNA を精製した。

同様に、ヒト胎盤組織 (PLACE1, PLACE2)、ヒト卵巣癌組織 (OVARC1)、ヒト 10 週令胎児より頭部を多く含む組織 (HEMBA1) より、文献 (J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis, Molecular Cloning Second edition, Cold Spring harbor Laboratory Press, 1989) 記載の方法により mRNA を抽出した。さらに、オリゴ dT セルロースで poly(A)<sup>+</sup> RNA を精製した。

それぞれの poly(A)<sup>+</sup> RNA よりオリゴキャプ法 (M. Maruyama and S. Sugano, Gene, 138: 171-174 (1994)) により cDNA ライブラリーを作成した。Oligo-cap linker (agcaucgagu cgccuuguu ggccuacugg/配列番号: 26) および Oligo dT primer (gcggtgaag acggcctatg tgcccttttt tttttttttt tt/配列番号: 27) を用いて文献 (鈴木・菅野, 蛋白質 核酸 酵素, 41: 197-201 (1996)、Y. Suzuki et al., Gene, 200: 149-156 (1997)) に書いてあるように BAP (Bacterial Alkaline Phosphatase) 処理、TAP (Tobacco Acid Phosphatase) 処理、RNA ライゲーション、第一鎖 cDNA の合成と RNA の除去を行った。次いで、5' (agcatcgagt cgcccttggt g/配列番号: 28) と 3' (gcggtgaag acggcctatg t/配列番号: 29) の PCR プライマーを用い PCR (polymerase chain reaction) により 2 本鎖 cDNA に変換し、SfiI 切断した。次いで、DraIII で切断したベクター pUC19FL3 または pME18SFL3 (GenBank AB009864, Expression vector) (NT2RM4, NT2RP2, NT2RP3, PLACE1, PLACE2, OVARC1, HEMBA1) に cDNA の方向性を決めてクローニングし、cDNA ライブラリーを作成した。これらより得たクローンのプラスミド DNA について、cDNA の 5' 端または 3' 端の塩基配列を DNA シーケンシング試薬 (Dye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit, dRhodamine Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit または BigDye Terminator Cycle Sequencing FS Ready Reaction Kit) を用いて決定した。



g FS Ready Reaction Kit, PE Biosystems 社製) を用い、マニュアルに従ってシーケンシング反応後、DNA シーケンサー (ABI PRISM 377, PE Biosystems 社製) で DNA 塩基配列を解析した。得られたデータをデータベース化した。

NT2RM1 と NT2RP1 以外のオリゴキャップ高全長率 cDNA ライブラリーは、真核細胞での発現が可能な発現ベクター pME18SFL3 を用いて作製した。pME18SFL3 にはクローニング部位の上流に SR $\alpha$  プロモーターと SV40 small t イントロンが組み込まれており、またその下流には SV40 ポリ A 付加シグナル配列が挿入されている。pME18SFL3 のクローン化部位は非対称性の DraIII サイトとなっており、cDNA 断片の末端にはこれと相補的な SfiI 部位を付加しているため、クローン化した cDNA 断片は SR $\alpha$  プロモーターの下流に一方方向性に挿入される。したがって、全長 cDNA を含むクローンでは、得られたプラスミドをそのまま COS 細胞に導入することにより、一過的に遺伝子を発現させることが可能である。すなわち、非常に容易に、遺伝子産物である蛋白質として、あるいはそれらの生物学的活性として実験的に解析することが可能である。

#### [実施例 2] オリゴキャップ法で作製した cDNA ライブラリーからのクローンの 5'-末端の全長性の評価

オリゴキャップ法で作製したヒト cDNA ライブラリーの各クローンの 5'-末端の全長率を次の方法で求めた。公共データベース中のヒト既知 mRNA と 5'-末端配列が一致する全クローンについて、公共データベース中の既知 mRNA 配列より長く 5'-末端が伸びている場合、または 5'-末端は短いが翻訳開始コドンは有している場合を「全長」と判断し、翻訳開始コドンを含まない場合を「非全長」と判断した。各ライブラリーでの cDNA クローンの 5'-末端の全長率 [全長クローン数 / (全長クローン数 + 非全長クローン数)] をヒト既知 mRNA と比較することによりだした。この結果、5'-末端の全長率は、63.5%であった。この結果より、オリゴキャップ法で取得したヒト cDNA クローンの 5'-末端配列の全長率が非常に高いこ

とが分かった。

〔実施例 3〕 ATGpr と ESTiMateFL での cDNA の 5'-末端の全長率の評価

ATGpr は、ATG コドンの周辺の配列の特徴から翻訳開始コドンであるかどうかを予測するためにヘリックス研究所の A. A. Salamov, T. Nishikawa, M. B. Swindells により開発されたプログラムである(A. A. Salamov, T. Nishikawa, M. B. Swindells, Bioinformatics, 14: 384-390 (1998); <http://www.hri.co.jp/atgpr/>)。結果は、その ATG が真の開始コドンである期待値 (以下 ATGpr1 と記載することもある) で表した (0.05-0.94)。尚、このプログラムの cDNA の 5'-末端であるかどうかを考慮しない場合の解析結果の感度と特異性はともに 66%と評価している。一方、このプログラムを全長率 65%のオリゴキャップ法で作製したライブラリーからの cDNA クローンの 5'-末端配列に適用して ATGpr1 値を 0.6 以上でクローンを選択した場合、全長クローン (ORF の N-末端までもつクローン) 評価の感度と特異性はともに 82~83%まで上昇した。5' 末端配列の最大 ATGpr1 値を表 1 に示す。

(表 1)

| クローン名        | 配列名            | 最大 ATGpr1 値 |
|--------------|----------------|-------------|
| HEMBA1002212 | F-HEMBA1002212 | 0.39        |
| HEMBA1006173 | F-HEMBA1006173 | 0.42        |
| NT2RM4001411 | F-NT2RM4001411 | 0.47        |
| NT2RM4001758 | F-NT2RM4001758 | 0.59        |
| NT2RP2000668 | F-NT2RP2000668 | 0.81        |
| NT2RP2001839 | F-NT2RP2001839 | 0.83        |

|              |                |      |
|--------------|----------------|------|
| NT2RP2002710 | F-NT2RP2002710 | 0.94 |
| NT2RP2004933 | F-NT2RP2004933 | 0.94 |
| PLACE1011923 | F-PLACE1011923 | 0.74 |
| PLACE2000034 | F-PLACE2000034 | 0.88 |
| OVARC1000556 | F-OVARC1000556 | 0.94 |
| HEMBA1001019 | F-HEMBA1001019 | 0.08 |

---

次に、ESTiMateFL によるクローンの評価を行った。ESTiMateFL は、公共データベース中の EST の 5'-末端配列や 3'-末端配列との比較による全長 cDNA の可能性の高いクローンを選択するヘリックス研究所の西川・太田らにより開発された方法である。

この方法は、ある cDNA クローンの 5'-末端や 3'-末端配列よりも、長く伸びた EST が存在する場合には、そのクローンは「全長ではない可能性が高い」と判断する方法で、大量処理可能なようにシステム化されている。公共データベース中の EST 配列より長く 5'-末端が伸びている場合、あるいは 5'-末端が短いクローンでも、その差が 50 塩基以内の場合を便宜的に全長とし、それ以上短い場合を非全長とした。既知の mRNA とヒットしたクローンの 5'-末端配列の場合、EST で全長と評価した配列のうちの約 80%が既知の mRNA に対する 5'-末端配列の評価でも全長となっており、EST で 5'-末端配列が非全長と評価した配列のうち約 80%が既知の mRNA に対する評価でも 5'-末端配列が非全長となっていた。EST との比較による完全長らしさの評価では、比較対照とする EST の数が多ければ予測精度は高まるが、対象 EST が少ない場合には予測結果の信頼性が低くなる欠点はある。この方法は、5'-末端配列での全長率が約 60%のオリゴキャップ法による cDNA クローンから全長ではない可能性の高いクローンを排除するのに使えば有効である。また、ESTiMateFL は、公共データベースへの EST 登録が適当数あるヒト未知 mRNA

の cDNA の 3'-末端配列の全長性を評価するには、特に有効な方法である。

上記の全長性の評価の結果、「C-HEMBA1006173」、「C-PLACE2000034」、「OVARC1000556」は、完全長である確率が高いうえに、少なくとも 5' 末端配列あるいは 3' 末端配列のいずれか、あるいは両方でヒト EST 配列と同一でない新規なクローンであった。

また、「C-HEMBA1002212」は、全長であり、5' 末端配列、3' 末端配列の両方で同一であるヒト EST 配列数が 1 以上 5 以下と新規なクローンであった。

さらに、「C-NT2RM4001411」、「C-NT2RM4001758」、「C-NT2RP2000668」、「C-NT2RP2001839」、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2004933」、「C-PLACE1011923」は全長であり、5' 末端配列において同一であるヒト EST 配列数が 20 以下（少なくとも 5' 末端配列あるいは 3' 末端配列のいずれか、あるいは両方でヒト EST 配列と同一でないクローン、5' 末端配列、3' 末端配列の両方で同一であるヒト EST 配列数が 1 以上 5 以下のクローンを除く）と依然として新規なクローンである。

「C-HEMBA1001019」は、ATGpr1 値、ATGpr2 値とも低いものの、依然として全長率で全長であり、さらに少なくとも 5' 末端配列でヒト EST 配列と同一でない、新規なクローンである。

#### [実施例 4] キナーゼ・フォスファターゼ様の配列を有するクロンの選択

ヘリックスクローンの中からキナーゼ・フォスファターゼ様の配列を有するクロンの選択を行った。以下に示す 31 個の既知のキナーゼ・フォスファターゼのアミノ酸配列（リン脂質リン酸化酵素も含む）をクエリーとし、NCBI TBLASTN2.0 により全ヘリックスクローンに対するホモロジー検索を試みた。期待値 (Expect) が  $1.0e-05$  以下を示すクロンのみを選択した。

ホモロジー検索に使用したクエリー配列、その配列番号、および GenBank アクセス番号は次の通りである。

| クエリー配列名   | 配列番号 | GenBank アクセス番号  |
|-----------|------|-----------------|
| hLKB1     | 3 0  | gi 3024670      |
| hVRK1     | 3 1  | gi 4507903      |
| hCDC2     | 3 2  | gi 4502709      |
| hAuroraK1 | 3 3  | gb AAC12708.1   |
| hAuroraK2 | 3 4  | gi 4759178      |
| hIKKA     | 3 5  | gb AAC51662.1   |
| hMKK3     | 3 6  | gb AAB40653.1   |
| hERK1     | 3 7  | pir A48082      |
| hRAF1     | 3 8  | gi 4506401      |
| hAKT      | 3 9  | gi 4885061      |
| hPIKP85   | 4 0  | sp P27986       |
| hATM      | 4 1  | gi 4502267      |
| hc-src    | 4 2  | gi 4758078      |
| hJAK1     | 4 3  | ref NP_002218.1 |
| hFLT1     | 4 4  | gb AAC16449.1   |
| hPP2A     | 4 5  | gi 4506017      |
| hMKP2     | 4 6  | gb AAC50452.1   |
| hVHR      | 4 7  | gi 4758208      |
| hPTP-SL   | 4 8  | gi 4506325      |
| hSTEP     | 4 9  | sp P54829       |
| hPTEN     | 5 0  | gi 4506249      |
| Cdc14B1   | 5 1  | gb AAD15415.1   |
| DUSP12    | 5 2  | gi 6005956      |
| AK000449  | 5 3  | gi 8923413      |
| DUS7      | 5 4  | sp Q16829       |

48

|                     |     |                |
|---------------------|-----|----------------|
| calcineurin A alpha | 5 5 | gi 6715568     |
| PNP1                | 5 6 | emb CAA56124.1 |
| TPTE                | 5 7 | gi 7019559     |
| PPP1CC              | 5 8 | gi 4506007     |
| PP-1 gamma          | 5 9 | gb AAA19823.1  |
| PP2A                | 6 0 | gi 4506017     |

相同性検索の結果を表 2、表 3 に示す。

(表 2)

| クエリー      | ヘリックスクローン      | 検索スコア<br>(score) | 期 待 値<br>(expect) |
|-----------|----------------|------------------|-------------------|
| hLKB1     | C-NT2RP2004933 | 126              | 1e-29             |
| hLKB1     | C-PLACE1011923 | 89               | 2e-28             |
| hLKB1     | C-NT2RM4001758 | 118              | 3e-27             |
| hLKB1     | C-OVARC1000556 | 64               | 1e-10             |
|           |                |                  |                   |
| hCDC2     | C-NT2RP2004933 | 109              | 1e-24             |
| hCDC2     | C-HEMBA1001019 | 72               | 3e-13             |
| hCDC2     | C-NT2RM4001758 | 68               | 5e-12             |
| hCDC2     | C-OVARC1000556 | 53               | 1e-07             |
| hCDC2     | C-PLACE1011923 | 47               | 6e-06             |
|           |                |                  |                   |
| hAuroraK1 | C-PLACE1011923 | 115              | 3e-37             |
| hAuroraK1 | C-NT2RP2004933 | 145              | 2e-35             |
| hAuroraK1 | C-NT2RM4001758 | 121              | 3e-28             |
| hAuroraK1 | C-NT2RP2000668 | 66               | 2e-11             |
| hAuroraK1 | C-NT2RP2001839 | 53               | 2e-07             |
| hAuroraK1 | C-OVARC1000556 | 51               | 6e-07             |
|           |                |                  |                   |
| hAuroraK2 | C-PLACE1011923 | 105              | 4e-37             |
| hAuroraK2 | C-NT2RP2004933 | 138              | 2e-33             |
| hAuroraK2 | C-NT2RM4001758 | 112              | 1e-25             |
| hAuroraK2 | C-OVARC1000556 | 57               | 9e-09             |
|           |                |                  |                   |
| hIKKA     | C-NT2RP2004933 | 103              | 2e-22             |
| hIKKA     | C-NT2RM4001758 | 82               | 5e-16             |
| hIKKA     | C-PLACE1011923 | 48               | 8e-06             |
|           |                |                  |                   |
| hMKK3     | C-PLACE1011923 | 75               | 4e-14             |
| hMKK3     | C-NT2RP2004933 | 63               | 1e-10             |
| hMKK3     | C-NT2RM4001758 | 60               | 9e-10             |
| hMKK3     | C-HEMBA1002212 | 60               | 1e-09             |
|           |                |                  |                   |
| hERK1     | C-NT2RP2004933 | 89               | 2e-18             |
|           |                |                  |                   |
| hERK1     | C-PLACE1011923 | 70               | 1e-12             |
| hERK1     | C-NT2RM4001758 | 60               | 1e-09             |
| hERK1     | C-OVARC1000556 | 48               | 4e-06             |

(表 3)

| クエリー    | ヘリックスクローン      | 検索スコア<br>(score) | 期 待 値<br>(expect) |
|---------|----------------|------------------|-------------------|
| hRAF1   | C-NT2RP2004933 | 73               | 2e-13             |
| hRAF1   | C-PLACE1011923 | 72               | 6e-13             |
| hRAF1   | C-NT2RM4001758 | 65               | 8e-11             |
|         |                |                  |                   |
| hAKT    | C-NT2RM4001758 | 129              | 1e-30             |
| hAKT    | C-NT2RP2004933 | 129              | 1e-30             |
| hAKT    | C-PLACE1011923 | 97               | 9e-28             |
| hAKT    | C-OVARC1000556 | 60               | 2e-09             |
|         |                |                  |                   |
| hPIKP85 | C-NT2RP2002710 | 65               | 7e-11             |
|         |                |                  |                   |
| hc-src  | C-NT2RM4001758 | 69               | 2e-12             |
| hc-src  | C-NT2RP2004933 | 65               | 5e-11             |
| hc-src  | C-NT2RM4001411 | 58               | 7e-09             |
| hc-src  | C-HEMBA1002212 | 57               | 1e-08             |
|         |                |                  |                   |
| hJAK1   | C-NT2RP2004933 | 82               | 7e-16             |
| hJAK1   | C-HEMBA1002212 | 60               | 5e-09             |
| hJAK1   | C-NT2RM4001758 | 55               | 2e-07             |
|         |                |                  |                   |
| hFLT1   | C-HEMBA1002212 | 64               | 2e-10             |
| hFLT1   | C-NT2RP2004933 | 59               | 7e-09             |
| hFLT1   | C-PLACE1011923 | 55               | 1e-07             |
| hFLT1   | C-PLACE2000034 | 54               | 2e-07             |
| hFLT1   | C-NT2RM4001758 | 51               | 2e-06             |
|         |                |                  |                   |
| hSTEP   | C-HEMBA1006173 | 51               | 1e-06             |

その結果、重複しない「C-NT2RP2000668」、「C-HEMBA1002212」、「C-NT2RM4001411」、「C-NT2RM4001758」、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2004933」、「C-PLACE1011923」、「C-NT2RP2001839」、「C-HEMBA1006173」、「C-OVARC1000556」、「C-PLACE2000034」、および「C-HEMBA1001019」の12クローンを、キナーゼ・フォスファターゼ様構造を持つクローン（KPクローン）として選択した。該クローンはヒト新規タンパク質をコードしており、該タンパク質は、プロテインキナーゼおよび／またはプロテインフォスファターゼとして機能していることが推察された。



【実施例5】 高密度 DNA フィルターを用いた、ハイブリダイゼーションによる遺伝子発現解析

ナイロン膜スポット用の DNA は以下のように調製した。すなわち、大腸菌を 96 穴プレートの各ウェルに培養し (LB 培地で 37°C、16 時間)、その培養液の一部を、96 穴プレートの 10  $\mu$ l ずつ分注した滅菌水中に懸濁し、100°C で 10 分間処理した後、PCR 反応のサンプルとして使用した。PCR は TaKaRa PCR Amplification Kit (宝社製) を用い、プロトコールに従って 1 反応 20  $\mu$ l の反応溶液で行った。プラスミドのインサート cDNA を増幅するために、プライマーはシーケンシング用のプライマー ME761FW (5' tacggaagtgttacttctgc3' / 配列番号: 6 1) と ME1250RV (5' tgtgggaggttttttctcta3' / 配列番号: 6 2) のペア、または M13M4 (5' gttttccagtcacgac3' / 配列番号: 6 3) と M13RV (5' caggaaacagctatgac3' / 配列番号: 6 4) のペアを使用した。PCR 反応は、GeneAmp System9600 (PE バイオシステムズ社製) で、95°C 5 分間処理後、95°C 10 秒、68°C 1 分間で 10 サイクルし、さらに 98°C 20 秒間、60°C 3 分間で 20 サイクル行い、72°C 10 分間で行った。PCR 反応後、2  $\mu$ l の反応液を 1% アガロースゲル電気泳動して、臭化エチジウムで DNA を染色し、増幅した cDNA を確認した。増幅できなかったものは、その cDNA インサートをもつプラスミドを、アルカリ抽出法 (J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) で調製した。

DNA アレイの作製は以下のように行った。384 穴プレートの各ウェルに DNA を分注した。ナイロン膜 (ベーリンガー社製) への DNA のスポットティングは、Biomek 2000 ラボラトリーオートメーションシステム (ベックマンコールター社製) の 384 ピンツールを用いて行った。すなわち、DNA の入った 384 穴プレートをセットした。その DNA 溶液に、ピンツールの 384 個の独立した針を同時に浸漬し、DNA を針にまぶした。その針を静かにナイロン膜に押し当てることによって、針に付

着したDNAをナイロン膜にスポッティングした。スポットしたDNAの変性および、ナイロン膜への固定は定法 (J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) に従って行った。

ハイブリダイゼーションのプロープとしては、ラジオアイソトープでラベリングした 1st strand cDNA を使用した。1st strand cDNA の合成は Thermoscript<sup>(TM)</sup> RT-PCR System (GIBCO 社製) を用いて行った。すなわち、ヒトの各組織由来 mRNA (Clontech 社製) の 1.5  $\mu$ g と、1  $\mu$ l 50  $\mu$ M Oligo (dT)20 を用いて、50  $\mu$ Ci [ $\alpha^{33}$ P]dATP を添加して付属のプロトコールに従って 1st strand cDNA を合成した。プロープの精製は、ProbeQuant<sup>(TM)</sup> G-50 micro column (アマシャムファルマシアバイオテック社製)を用いて付属のプロトコールに従って行った。次に、2 units E. coli RNase H を添加して、室温で 10 分間インキュベートし、さらに 100  $\mu$ g ヒト COT-1 DNA (GIBCO 社製) を添加して、97°Cで 10 分間インキュベート後、氷上に静置してハイブリダイゼーション用のプロープとした。

ラジオアイソトープラベルしたプロープの、DNA アレイへのハイブリダイゼーションは、定法 (J Sambrook, EF Fritsh, T Maniatis, Molecular Cloning, A laboratory manual / 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) に従って行った。洗浄は、ナイロン膜を洗浄液 1 (2X SSC, 1% SDS) 中で、室温 (約 26°C) で 20 分間のインキュベートを 3 回洗浄した後、洗浄液 2 (0.1X SSC, 1% SDS) 中で、65°Cで 20 分間の洗浄を 3 回行った。オートラジオグラムは、BAS2000 (富士写真フイルム社製) のイメージプレートを用いて取得した。すなわち、ハイブリダイゼーションしたナイロン膜をサランラップに包み、イメージプレートの感光面に密着させて、ラジオアイソトープ感光用のカセットに入れて、暗所で 4 時間静置した。イメージプレートに記録したラジオアイソトープ活性は、BAS2000 を用いて解析し、オートラジオグラムの画像ファイルとして電子的に変換して記録した。各 DNA スポットのシグナル強度の解析は、Visage High Densit

y Grid Analysis Systems (ジェノミックソリューションズ社製) を用いて行い、シグナル強度を数値データ化した。データは Duplicate で取得し、その再現性は 2 つの DNA フィルターを 1 つのプローブでハイブリダイゼーションして、両フィルターで対応するスポットのシグナル強度を比較した。全スポットの 95% が、相当するスポットに対して 2 倍以内のシグナル値であり、相関係数は  $r=0.97$  である。データの再現性は十分といえる。

遺伝子発現解析の検出感度は、ナイロン膜にスポットした DNA に相補的なプローブを作製し、ハイブリダイゼーションにおける、プローブ濃度依存的なスポットのシグナル強度の増加を検討して見積もった。DNA としては、PLACE1008092 (GenBank Accession No.AF107253 と同一) を使用した。前述の方法で PLACE1008092 の DNA アレイを作製した。プローブとしては、PLACE1008092 の mRNA を *in vitro* 合成し、この RNA を鋳型として、前述のプローブ作製法と同様にして、ラジオアイソトープでラベリングした 1st strand cDNA を合成して使用した。PLACE1008092 の mRNA を *in vitro* 合成するために、pBluescript SK(-) の T7 プロモーター側に PLACE1008092 の 5' 末端が結合されるように組み替えたプラスミドを造成した。すなわち、pME18SFL3 の制限酵素 DraIII 認識部位に組み込まれた PLACE1008092 を、制限酵素 XhoI で切断して PLACE1008092 を切り出した。次に XhoI で切断してある pBluescript SK(-) と、切り出した PLACE1008092 を DNA ligation kit ver.2 (宝社製) を用いてライゲーションした。pBluescript SK(-) に組み替えた PLACE1008092 の mRNA の *in vitro* 合成は、Ampliscribe<sup>(TM)</sup> T7 high yield transcription kit (Epicentre technologies 社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーションおよび各 DNA スポットのシグナル値の解析は、前述の方法と同様に行った。プローブ濃度が  $1 \times 10^7 \mu\text{g/ml}$  以下では、プローブ濃度に比例したシグナル増加が無いことから、この濃度域でのシグナルの比較は困難と考えられ、シグナル強度が 40 以下のスポットは一様に低レベルのシグナルとした。 $1 \times 10^7 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  の範囲でプローブ濃度依存的なシグナル値の増加があり、検出感度としてはサ

ンプルあたり発現量比が 1:100,000 の mRNA の検出感度である。

ヒト正常組織（心臓、肺、下垂体、胸腺、脳、腎臓、肝臓、脾臓）における、各 cDNA の発現を表 4 に示す。発現量は 0～10,000 の数値で示した。「C-HEMBA1006173」、「C-NT2RP2000668」、「C-NT2RP2001839」、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2004933」、「C-OVARC1000556」、「C-PLACE1011923」、および「C-PLACE2000034」は、それぞれ少なくとも 1 つの組織で発現が認められた。

「C- NT2RP2002710」は、全ての組織で発現が認められた。「C-HEMBA1001019」、「C-HEMBA1002212」、「C-NT2RM4001411」、および「C-NT2RM4001758」は、どの組織でも発現が低かった。

さらに、データを統計解析することによって、発現に特徴のある遺伝子を選別した。一般にコントロールとして使用される  $\beta$  actin の発現に比べて、発現量が各組織間において大きく変動する遺伝子は、以下のように決定した。すなわち  $\beta$  actin の各組織でのシグナル強度の偏差平方和を求め、自由度 7 で除して分散  $S_a^2$  を決定した。次に比較する遺伝子の各組織でのシグナル強度の偏差平方和を求め、自由度 7 で除してその分散  $S_b^2$  を決定した。分散比  $F = S_b^2 / S_a^2$  として、F 分布の有意水準 5% 以上の遺伝子を抽出した。このようにして「C-NT2RP2002710」は、発現に特徴のある遺伝子として抽出された。

また「C-NT2RP2002710」は、発現量が各組織間で大きく変動する遺伝子として抽出された。すなわち OVARC1000037 の各組織でのシグナル強度の偏差平方和を求め、自由度 7 で除して分散  $S_a^2$  を決定した。次に比較する遺伝子の各組織でのシグナル強度の偏差平方和を求め、自由度 7 で除してその分散  $S_b^2$  を決定した。分散比  $F = S_b^2 / S_a^2$  として、F 分布の有意水準 5% 以上の遺伝子を抽出した。

(表 4)

| クローン名        | 心臓      | 肺       | 下垂体     | 胸腺      | 脳       | 腎臓      | 肝臓      | 脾臓      |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| GAPDH        | 38.210  | 32.670  | 23.820  | 13.580  | 11.230  | 21.120  | 24.910  | 22.440  |
| $\beta$ アクチン | 279.280 | 368.870 | 111.100 | 117.500 | 92.880  | 114.650 | 82.990  | 256.790 |
| HEMBA1001019 | 7.327   | 7.582   | 14.865  | 6.154   | 10.598  | 5.643   | 3.920   | 7.188   |
| HEMBA1002212 | 8.709   | 6.241   | 10.946  | 9.855   | 2.602   | 5.864   | 5.366   | 4.214   |
| HEMBA1006173 | 63.939  | 35.393  | 52.598  | 22.894  | 32.403  | 35.413  | 40.872  | 67.870  |
| NT2RM4001411 | 8.505   | 7.030   | 30.358  | 2.388   | 3.324   | 0.962   | 1.969   | 1.931   |
| NT2RM4001758 | 24.391  | 23.518  | 27.924  | 5.579   | 12.781  | 14.153  | 7.027   | 6.943   |
| NT2RP2000668 | 41.209  | 35.434  | 46.568  | 16.251  | 14.705  | 25.339  | 29.016  | 11.020  |
| NT2RP2001839 | 68.237  | 44.006  | 65.237  | 21.186  | 23.824  | 37.874  | 35.524  | 54.235  |
| NT2RP2002710 | 876.030 | 389.806 | 785.892 | 246.642 | 312.053 | 990.051 | 876.290 | 401.334 |
| NT2RP2004933 | 18.660  | 21.000  | 61.644  | 10.893  | 8.184   | 31.855  | 24.143  | 11.593  |
| OVARC1000556 | 84.636  | 47.645  | 29.302  | 13.010  | 36.300  | 34.811  | 56.871  | 26.716  |
| PLACE1011923 | 32.608  | 43.041  | 19.701  | 8.083   | 15.625  | 16.742  | 22.157  | 29.615  |
| PLACE2000034 | 42.847  | 21.194  | 15.709  | 12.449  | 11.089  | 18.174  | 25.238  | 21.354  |

#### [実施例 6] 疾患関連遺伝子の解析

非酵素的蛋白糖化反応は各種糖尿病慢性合併症の原因とされている。したがって糖化蛋白質特異的に発現の上昇または減少する遺伝子は、糖化蛋白質による糖尿病合併症に関する遺伝子である。血液中に存在する糖化蛋白質によって影響を受けるのは、血管壁の細胞である。非酵素的タンパク質糖化反応物には、軽度の糖化タンパク質であるアマドリ化合物 (glycated protein) と、重度の糖化タンパク質である終末糖化物質 (advanced glycosylation endproduct) がある。そこで内皮細胞において、本発明の KP 遺伝子の発現がこれらタンパク質特異的に、変化するか否かを検討した。

内皮細胞を糖化蛋白質存在下または非存在下で培養して mRNA を抽出し、ラジオアイソトープでラベルした 1st strand cDNA プロブを用いて、前記の DNA アレイとハイブリダイゼーションして、各スポットのシグナルを BAS2000 で検出して ArrayGauge (富士写真フイルム社製) で解析した。

終末糖化物質ウシ血清アルブミンの調製は、ウシ血清アルブミン (sigma 社製) を 50mM Glucose のリン酸バッファー中で 37°C、8 週間インキュベートして褐色化した BSA を、リン酸バッファーに対して透析して行った。

正常ヒト肺動脈内皮細胞 (Cell Applications 社製) は、組織培養用のディッシュ (Falcon 社製) を用いて、endothelial cell growth medium (Cell Applications 社製) 中で、インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>、加湿) に入れ、培養した。細胞がディッシュにコンフルエントになったところで、ウシ血清アルブミン (sigma 社製)、糖化ウシ血清アルブミン (sigma 社製) または終末糖化物質血清アルブミンを 250  $\mu$ g/ml 添加して 33 時間インキュベートした。細胞からの mRNA の抽出は、FastTrack<sup>(TM)</sup>2.0 kit (Invitrogen 社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーション用のプローブのラベリングは、この mRNA を用いて、前記の方法と同様に行なった。

ウシ血清アルブミン、糖化ウシ血清アルブミンまたは終末糖化物質ウシ血清アルブミンを含有する培地で培養したヒト肺動脈内皮細胞の、各 cDNA の発現を表 5 に示す。その結果、「C-HEMBA1006173」、「C-NT2RP2000668」、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2001839」、「C-OVARC1000556」、「C-PLACE1011923」、および「C-PLACE2000034」は、内皮細胞で発現が認められた。

(表 5)

| クローン名              | ウシ血清アルブミン | 糖化ウシアルブミン |        | 糖化ウシアルブミン |             | 終末糖化物質    |
|--------------------|-----------|-----------|--------|-----------|-------------|-----------|
|                    |           | 終末糖化物質ウシ  |        | 添加/ウシ血清   | ウシ血清アルブミン   | ウシ血清アルブミン |
|                    |           | 血清アルブミン   |        | アルブミン比    | /ウシ血清アルブミン比 |           |
| GAPDH(Cr1)         | 100.81    | 134.21    | 115.16 | 1.33      | 1.14        |           |
| $\beta$ actin(Cr2) | 1101.9    | 1092.57   | 997.36 | 0.99      | 0.91        |           |
| HEMBA1006173       | 769.5     | 879.52    | 703.94 | 1.14      | 0.91        |           |
| NT2RP2000668       | 100.83    | 114.72    | 104.66 | 1.14      | 1.04        |           |
| NT2RP2001839       | 1191.8    | 1454.46   | 831.23 | 1.22      | 0.7         |           |
| NT2RP2002710       | 305.22    | 324.01    | 248.69 | 1.06      | 0.81        |           |
| OVARC1000556       | 68.77     | 93.52     | 73.85  | 1.36      | 1.07        |           |
| PLACE1011923       | 318.75    | 346.7     | 273.3  | 1.09      | 0.86        |           |
| PLACE2000034       | 57.78     | 58.66     | 54.29  | 1.02      | 0.94        |           |

[実施例 7] 紫外線傷害関連遺伝子の解析

紫外線は健康に少なからず影響を及ぼすことが知られている。近年はオゾン層破壊に伴って紫外線傷害にさらされる機会が多くなっており、皮膚癌などの危険因子として認識されてきている (United States Environmental Protection Agency: Ozone Depletion Home Page、<http://www.epa.gov/ozone/>)。紫外線が皮膚表皮細胞に作用して発現変化する遺伝子は、皮膚の紫外線傷害に関すると考えられる。紫外線照射した初代培養皮膚由来線維芽細胞を培養して、本発明の KP 遺伝子の発現が変化するか否かを検討した。

初代培養皮膚由来線維芽細胞 (Cell Applications 社製) は、培養皿にコンフルエントに培養して、254 nm の紫外線を 10,000  $\mu\text{J}/\text{cm}^2$  照射した。細胞からの mRNA の抽出は、未照射の細胞、照射後 4 時間または 24 時間培養した細胞を対象に、FastTrack™ 2.0 mRNA isolation kit (Invitrogen 社製) を用いて行った。ハイブリダイゼーション用のプローブのラベリングは、この mRNA 1.5  $\mu\text{g}$  を用いて、前記の方法と同様にして行った。データは  $n = 3$  で取得し、紫外線刺激ありの細胞のシグナル値と、なしの細胞のシグナル値を比較した。比較には二標本  $t$  検定の統計処理を行って、シグナル値の分布に有意に差があるクローンを、 $p < 0.05$  で選択した。本解析は、シグナル値の低いクローンであっても差を統計的に検出できる。したがって 40 以下のシグナル値のクローンに対しても評価を行った。

紫外線未照射の皮膚由来線維芽細胞、および紫外線照射した皮膚由来線維芽細胞の、各 cDNA の発現を表 6 に示す。

それぞれ細胞の各遺伝子についてシグナル値の平均 ( $M_1, M_2$ ) と標本分散 ( $s_1^2, s_2^2$ ) を求め、比較する 2 つの細胞の標本分散から合成標本分散  $s^2$  を求めた。 $t = (M_1 - M_2)/s/(1/3+1/3)^{1/2}$  を求めた。自由度 4 として  $t$  分布表の有意水準の確率  $P$  である 0.05 と 0.01 の  $t$  値と比較して、値が大きい場合にそれぞれ  $P < 0.05$ 、または  $P < 0.01$  で両細胞の遺伝子の発現に差があると判定した。未分化の細胞に比べてシグナルの平均値が、増加 (+) または減少を (-) 記した。

その結果、「C-NT2RP2002710」、「C-NT2RP2004933」、「C-OVARC1000556」、および

「C-PLACE1011923」は、紫外線照射によって、4時間後または24時間後に発現の減少することが分かり、紫外線障害に関するクローンであることが示唆された。

(表6)

| Clone              | UV 0h  |        |        | UV 4h  |        |       | UV 24h |        |        | t test |      | 4h 24h |     |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|------|--------|-----|
|                    | Exp.1  | Exp.2  | Exp.3  | Exp.1  | Exp.2  | Exp.3 | Exp.1  | Exp.2  | Exp.3  | 0/4    | 0/24 | +/-    | +/- |
| GAPDH(Cr1)         | 0      | 1.29   | 0.1    | 0.9    | 0.06   | 1.18  | 1.49   | 0.47   | 0      |        |      |        |     |
| $\beta$ actin(Cr2) | 256.82 | 283.53 | 414.29 | 388.38 | 117.29 | 329.8 | 189.18 | 190.26 | 157.87 | *      | *    | -      | -   |
| NT2RP2002710       | 30.61  | 29.84  | 37.75  | 21.5   | 19.35  | 13.67 | 11.45  | 15.23  | 13.68  | *      | **   | -      | -   |
| NT2RP2004933       | 6.78   | 7.42   | 14.62  | 6.21   | 3.1    | 2.23  | 3.41   | 1.97   | 1.54   |        | *    | -      | -   |
| OVARC1000556       | 22.37  | 23.81  | 26.15  | 14.72  | 11.54  | 9.38  | 19.99  | 16.63  | 22.58  | **     | *    | -      | -   |
| PLACE1011923       | 166.86 | 139.43 | 146.9  | 104.2  | 117.42 | 86.95 | 136.93 | 140    | 124.61 | *      | *    | -      | -   |

#### 産業上の利用の可能性

本発明により、新規なヒトプロテインキナーゼ・プロテインフォスファターゼタンパク質、および該タンパク質をコードする遺伝子が提供された。キナーゼ・フォスファターゼによるタンパク質のリン酸化状態の調節は、細胞の正常な分化・増殖、および細胞レベルでの生理機能にとって中心的な役割を担っている。本発明の新規キナーゼ・フォスファターゼも細胞内生理機能に深く関わっているものと考えられることから、本発明のタンパク質は、医薬品開発の上で薬剤の標的分子として有用である。また、本発明のタンパク質に作用する薬剤は、従来のレセプターアゴニスト・アンタゴニストに代表される薬剤よりも、より緻密に細胞内生理機能を調節し得る有効な医薬品となることが期待される。



## 請求の範囲

1. 下記 (a) から (d) のいずれかに記載の DNA。

(a) 配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質をコードする DNA。

(b) 配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、または21のいずれかに記載の塩基配列のコード領域を含む DNA。

(c) 配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列において1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失、挿入、および／または付加したアミノ酸配列を有し、配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA。

(d) 配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、または21のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA とストリンジェントな条件下でハイブリダイズし、配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質と機能的に同等なタンパク質をコードする DNA。

2. 配列番号：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、または22のいずれかに記載のアミノ酸配列からなるタンパク質の部分ペプチドをコードする DNA。

3. 配列番号：24に記載の塩基配列を含む DNA。

4. 請求項1または2に記載の DNA によりコードされるタンパク質またはその部分ペプチド。

5. 配列番号：25に記載のアミノ酸配列を含むポリペプチド。

6. 請求項1から3のいずれかに記載の DNA が挿入されたベクター。

7. 請求項 1 から 3 のいずれかに記載の DNA または請求項 6 に記載のベクターを保持する宿主細胞。

8. 請求項 7 に記載の宿主細胞を培養し、該宿主細胞またはその培養上清から発現させたタンパク質を回収する工程を含む、請求項 4 または 5 に記載のタンパク質またはペプチドの製造方法。

9. 請求項 4 または 5 に記載のタンパク質またはペプチドに結合する抗体。

10. 配列番号：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、または 21 のいずれかに記載の塩基配列からなる DNA またはその相補鎖に相補的な少なくとも 15 ヌクレオチドを含むポリヌクレオチド。

11. 請求項 4 または 5 に記載のタンパク質またはペプチドに結合する化合物のスクリーニング方法であって、

- (a) 該タンパク質またはペプチドに被検試料を接触させる工程、
- (b) 該タンパク質またはペプチドと被検試料との結合活性を検出する工程、
- (c) 該タンパク質またはペプチドに結合する活性を有する化合物を選択する工程、を含む方法。

1/268

SEQUENCE LISTING

<110> Helix Research Institute

<120> Novel genes encoding protein kinase or protein  
phosphatase.

<130> H1-107PCT2

<140>

<141>

<150> JP 1999-248036

<151> 1999-07-29

<150> JP 2000-118776

<151> 2000-01-11

<150> JP 2000-183767

<151> 2000-05-02

<150> US 60/159590

<151> 1999-10-18

<150> US 60/183322

<151> 2000-02-17

2/268

&lt;160&gt; 64

&lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.0

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2159

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (109)..(1713)

&lt;400&gt; 1

cgctgtgagg gagtcgtgt gatccggggc cccggaaccc gagctggagc tgaagcgcag 60

gctgcggggc gcggagtcgg gagtgcaggc ctgagtgttc cttccagc atg tcg gag 117

Met Ser Glu

1

ggg gag tcc cag aca gta ctt agc agt ggc tca gac cca aag gta gaa 165

Gly Glu Ser Gln Thr Val Leu Ser Ser Gly Ser Asp Pro Lys Val Glu

5

10

15

tcc tca tct tca gct cct ggc ctg aca tca gtg tca cct cct gtg acc 213

3/268

Ser Ser Ser Ser Ala Pro Gly Leu Thr Ser Val Ser Pro Pro Val Thr

20 25 30 35

tcc aca acc tca gct gct tcc cca gag gaa gaa gaa gaa agt gaa gat 261  
Ser Thr Thr Ser Ala Ala Ser Pro Glu Glu Glu Glu Glu Ser Glu Asp  
40 45 50

gag tct gag att ttg gaa gag tcg ccc tgt ggg cgc tgg cag aag agg 309  
Glu Ser Glu Ile Leu Glu Glu Ser Pro Cys Gly Arg Trp Gln Lys Arg  
55 60 65

cga gaa gag gtg aat caa cgg aat gta cca ggt att gac agt gca tac 357  
Arg Glu Glu Val Asn Gln Arg Asn Val Pro Gly Ile Asp Ser Ala Tyr  
70 75 80

ctg gcc atg gat aca gag gaa ggt gta gag gtt atg tgg aat gag gta 405  
Leu Ala Met Asp Thr Glu Glu Gly Val Glu Val Met Trp Asn Glu Val  
85 90 95

cag ttc tct gaa cgc aag aac tac aag ctg cag gag gaa aag gtt cgt 453  
Gln Phe Ser Glu Arg Lys Asn Tyr Lys Leu Gln Glu Glu Lys Val Arg  
100 105 110 115

gct gtg ttt gat aat ctg att caa ttg gag cat ctt aac att gtt aag 501  
Ala Val Phe Asp Asn Leu Ile Gln Leu Glu His Leu Asn Ile Val Lys  
120 125 130

4/268

ttt cac aaa tat tgg gct gac att aaa gag aac aag gcc agg gtc att 549  
Phe His Lys Tyr Trp Ala Asp Ile Lys Glu Asn Lys Ala Arg Val Ile  
135 140 145

ttt atc aca gaa tac atg tca tct ggg agt ctg aag caa ttt ctg aag 597  
Phe Ile Thr Glu Tyr Met Ser Ser Gly Ser Leu Lys Gln Phe Leu Lys  
150 155 160

aag acc aaa aag aac cac aag acg atg aat gaa aag gca tgg aag cgt 645  
Lys Thr Lys Lys Asn His Lys Thr Met Asn Glu Lys Ala Trp Lys Arg  
165 170 175

tgg tgc aca caa atc ctc tct gcc cta agc tac ctg cac tcc tgt gac 693  
Trp Cys Thr Gln Ile Leu Ser Ala Leu Ser Tyr Leu His Ser Cys Asp  
180 185 190 195

ccc ccc atc atc cat ggg aac ctg acc tgt gac acc atc ttc atc cag 741  
Pro Pro Ile Ile His Gly Asn Leu Thr Cys Asp Thr Ile Phe Ile Gln  
200 205 210

cac aac gga ctc atc aag att ggc tct gtg gct cct gac act atc aac 789  
His Asn Gly Leu Ile Lys Ile Gly Ser Val Ala Pro Asp Thr Ile Asn  
215 220 225

aat cat gtg aag act tgt cga gaa gag cag aag aat cta cac ttc ttt 837

5/268

Asn His Val Lys Thr Cys Arg Glu Glu Gln Lys Asn Leu His Phe Phe

230

235

240

gca cca gag tat gga gaa gtc act aat gtg aca aca gca gtg gac atc 885

Ala Pro Glu Tyr Gly Glu Val Thr Asn Val Thr Thr Ala Val Asp Ile

245

250

255

tac tcc ttt ggc atg tgt gca ctg gag atg gca gtg ctg gag att cag 933

Tyr Ser Phe Gly Met Cys Ala Leu Glu Met Ala Val Leu Glu Ile Gln

260

265

270

275

ggc aat gga gag tcc tca tat gtg cca cag gaa gcc atc agc agt gcc 981

Gly Asn Gly Glu Ser Ser Tyr Val Pro Gln Glu Ala Ile Ser Ser Ala

280

285

290

atc cag ctt cta gaa gac cca tta cag agg gag ttc att caa aag tgc 1029

Ile Gln Leu Leu Glu Asp Pro Leu Gln Arg Glu Phe Ile Gln Lys Cys

295

300

305

ctg cag tct gag cct gct cgc aga cca aca gcc aga gaa ctt ctg ttc 1077

Leu Gln Ser Glu Pro Ala Arg Arg Pro Thr Ala Arg Glu Leu Leu Phe

310

315

320

cac cca gca ttg ttt gaa gtg ccc tcg ctc aaa ctc ctt gcg gcc cac 1125

His Pro Ala Leu Phe Glu Val Pro Ser Leu Lys Leu Leu Ala Ala His

325

330

335

6/268

tgc att gtg gga cac caa cac atg atc cca gag aac gct cta gag gag 1173  
Cys Ile Val Gly His Gln His Met Ile Pro Glu Asn Ala Leu Glu Glu  
340 345 350 355

atc acc aaa aac atg gat act agt gcc gta ctg gct gaa atc cct gca 1221  
Ile Thr Lys Asn Met Asp Thr Ser Ala Val Leu Ala Glu Ile Pro Ala  
360 365 370

gga cca gga aga gaa cca gtt cag act ttg tac tct cag tca cca gct 1269  
Gly Pro Gly Arg Glu Pro Val Gln Thr Leu Tyr Ser Gln Ser Pro Ala  
375 380 385

ctg gaa tta gat aaa ttc ctt gaa gat gtc agg aat ggg atc tat cct 1317  
Leu Glu Leu Asp Lys Phe Leu Glu Asp Val Arg Asn Gly Ile Tyr Pro  
390 395 400

ctg aca gcc ttt ggg ctg cct cgg ccc cag cag cca cag cag gag gag 1365  
Leu Thr Ala Phe Gly Leu Pro Arg Pro Gln Gln Pro Gln Gln Glu Glu  
405 410 415

gtg aca tca cct gtc gtg ccc ccc tct gtc aag act ccg aca cct gaa 1413  
Val Thr Ser Pro Val Val Pro Pro Ser Val Lys Thr Pro Thr Pro Glu  
420 425 430 435

cca gct gag gtg gag act cgc aag gtg gtg ctg atg cag tgc aac att 1461



7/268

Pro Ala Glu Val Glu Thr Arg Lys Val Val Leu Met Gln Cys Asn Ile

440

445

450

gag tcg gtg gag gag gga gtc aaa cac cac ctg aca ctt ctg ctg aag 1509

Glu Ser Val Glu Glu Gly Val Lys His His Leu Thr Leu Leu Leu Lys

455

460

465

ttg gag gac aaa ctg agc cgg cac ctg agc tgt gac ctg atg cca aat 1557

Leu Glu Asp Lys Leu Ser Arg His Leu Ser Cys Asp Leu Met Pro Asn

470

475

480

gag aat atc ccc gag ttg gcg gct gag ctg gtg cag ctg ggc ttc att 1605

Glu Asn Ile Pro Glu Leu Ala Ala Glu Leu Val Gln Leu Gly Phe Ile

485

490

495

agt gag gct gac cag agc cgg ttg act tct ctg cta gaa gag acc ttg 1653

Ser Glu Ala Asp Gln Ser Arg Leu Thr Ser Leu Leu Glu Glu Thr Leu

500

505

510

515

aac aag ttc aat ttt gcc agg aac agt acc ctc aac tca gcc gct gtc 1701

Asn Lys Phe Asn Phe Ala Arg Asn Ser Thr Leu Asn Ser Ala Ala Val

520

525

530

acc gtc tcc tct tagagctcac tcgggccagg ccctgatctg cgctgtggct 1753

Thr Val Ser Ser

535

8/268

gtccctggac gtgctgcagc cctcctgtcc cttcccccca gtcagtatta ccctgtgaag 1813

ccccctccct cctttattat tcaggagggc tgggggggct ccctggttct gagcatcatc 1873

ctttcccctc ccctctcttc cteccctctg cactttgttt acttgttttg cacagacgtg 1933

ggcctgggcc ttctcagcag ccgccttcta gttgggggct agtcgctgat ctgccggctc 1993

ccgcccagcc tgtgtggaaa ggaggcccac gggcactagg ggagccgaat tctacaatcc 2053

cgctggggcg gccggggcgg gagagaaagg tgggtctgca gtggtggccc tggggggcca 2113

ttcgattcgc ctcagttgct gctgtaataa aagtctactt tttgct 2159

<210> 2

<211> 535

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ser Glu Gly Glu Ser Gln Thr Val Leu Ser Ser Gly Ser Asp Pro

1

5

10

15

Lys Val Glu Ser Ser Ser Ser Ala Pro Gly Leu Thr Ser Val Ser Pro

9/268

20

25

30

Pro Val Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ala Ser Pro Glu Glu Glu Glu Glu

35

40

45

Ser Glu Asp Glu Ser Glu Ile Leu Glu Glu Ser Pro Cys Gly Arg Trp

50

55

60

Gln Lys Arg Arg Glu Glu Val Asn Gln Arg Asn Val Pro Gly Ile Asp

65

70

75

80

Ser Ala Tyr Leu Ala Met Asp Thr Glu Glu Gly Val Glu Val Met Trp

85

90

95

Asn Glu Val Gln Phe Ser Glu Arg Lys Asn Tyr Lys Leu Gln Glu Glu

100

105

110

Lys Val Arg Ala Val Phe Asp Asn Leu Ile Gln Leu Glu His Leu Asn

115

120

125

Ile Val Lys Phe His Lys Tyr Trp Ala Asp Ile Lys Glu Asn Lys Ala

130

135

140

Arg Val Ile Phe Ile Thr Glu Tyr Met Ser Ser Gly Ser Leu Lys Gln

145

150

155

160

10/268

Phe Leu Lys Lys Thr Lys Lys Asn His Lys Thr Met Asn Glu Lys Ala

165

170

175

Trp Lys Arg Trp Cys Thr Gln Ile Leu Ser Ala Leu Ser Tyr Leu His

180

185

190

Ser Cys Asp Pro Pro Ile Ile His Gly Asn Leu Thr Cys Asp Thr Ile

195

200

205

Phe Ile Gln His Asn Gly Leu Ile Lys Ile Gly Ser Val Ala Pro Asp

210

215

220

Thr Ile Asn Asn His Val Lys Thr Cys Arg Glu Glu Gln Lys Asn Leu

225

230

235

240

His Phe Phe Ala Pro Glu Tyr Gly Glu Val Thr Asn Val Thr Thr Ala

245

250

255

Val Asp Ile Tyr Ser Phe Gly Met Cys Ala Leu Glu Met Ala Val Leu

260

265

270

Glu Ile Gln Gly Asn Gly Glu Ser Ser Tyr Val Pro Gln Glu Ala Ile

275

280

285

Ser Ser Ala Ile Gln Leu Leu Glu Asp Pro Leu Gln Arg Glu Phe Ile

290

295

300

11/268

Gln Lys Cys Leu Gln Ser Glu Pro Ala Arg Arg Pro Thr Ala Arg Glu  
305 310 315 320

Leu Leu Phe His Pro Ala Leu Phe Glu Val Pro Ser Leu Lys Leu Leu  
325 330 335

Ala Ala His Cys Ile Val Gly His Gln His Met Ile Pro Glu Asn Ala  
340 345 350

Leu Glu Glu Ile Thr Lys Asn Met Asp Thr Ser Ala Val Leu Ala Glu  
355 360 365

Ile Pro Ala Gly Pro Gly Arg Glu Pro Val Gln Thr Leu Tyr Ser Gln  
370 375 380

Ser Pro Ala Leu Glu Leu Asp Lys Phe Leu Glu Asp Val Arg Asn Gly  
385 390 395 400

Ile Tyr Pro Leu Thr Ala Phe Gly Leu Pro Arg Pro Gln Gln Pro Gln  
405 410 415

Gln Glu Glu Val Thr Ser Pro Val Val Pro Pro Ser Val Lys Thr Pro  
420 425 430

Thr Pro Glu Pro Ala Glu Val Glu Thr Arg Lys Val Val Leu Met Gln

12/268

435

440

445

Cys Asn Ile Glu Ser Val Glu Glu Gly Val Lys His His Leu Thr Leu

450

455

460

Leu Leu Lys Leu Glu Asp Lys Leu Ser Arg His Leu Ser Cys Asp Leu

465

470

475

480

Met Pro Asn Glu Asn Ile Pro Glu Leu Ala Ala Glu Leu Val Gln Leu

485

490

495

Gly Phe Ile Ser Glu Ala Asp Gln Ser Arg Leu Thr Ser Leu Leu Glu

500

505

510

Glu Thr Leu Asn Lys Phe Asn Phe Ala Arg Asn Ser Thr Leu Asn Ser

515

520

525

Ala Ala Val Thr Val Ser Ser

530

535

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 1818

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

13/268

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (170)..(1135)

&lt;400&gt; 3

gaattgcaac ggcagctgcc gggcgtatgt gttggtgcta gaggcagctg cagggtctcg 60

ctggggggcca atcgggacca attttgagga ggtacttggc cacgacttat tttcacctcc 120

gacctttcct tccaggcggg gagactctgg actgagagtg gctttcaca atg gaa ggg 178

Met Glu Gly

1

atc agt aat ttc aag aca cca agc aaa tta tca gaa aaa aag aaa tct 226

Ile Ser Asn Phe Lys Thr Pro Ser Lys Leu Ser Glu Lys Lys Lys Ser

5

10

15

gta tta tgt tca act cca act ata aat atc ccg gcc tct ccg ttt atg 274

Val Leu Cys Ser Thr Pro Thr Ile Asn Ile Pro Ala Ser Pro Phe Met

20

25

30

35

cag aag ctt ggc ttt ggt act ggg gta aat gtg tac cta atg aaa aga 322

Gln Lys Leu Gly Phe Gly Thr Gly Val Asn Val Tyr Leu Met Lys Arg

40

45

50

tct cca aga ggt ttg tct cat tct cct tgg gct gta aaa aag att aat 370

14/268

Ser Pro Arg Gly Leu Ser His Ser Pro Trp Ala Val Lys Lys Ile Asn

55

60

65

cct ata tgt aat gat cat tat cga agt gtg tat caa aag aga cta atg 418

Pro Ile Cys Asn Asp His Tyr Arg Ser Val Tyr Gln Lys Arg Leu Met

70

75

80

gat gaa gct aag att ttg aaa agc ctt cat cat cca aac att gtt ggt 466

Asp Glu Ala Lys Ile Leu Lys Ser Leu His His Pro Asn Ile Val Gly

85

90

95

tat cgt gct ttt act gaa gcc agt gat ggc agt ctg tgt ctt gct atg 514

Tyr Arg Ala Phe Thr Glu Ala Ser Asp Gly Ser Leu Cys Leu Ala Met

100

105

110

115

gaa tat gga ggt gaa aag tct cta aat gac tta ata gaa gaa cga tat 562

Glu Tyr Gly Gly Glu Lys Ser Leu Asn Asp Leu Ile Glu Glu Arg Tyr

120

125

130

aaa gcc agc caa gat cct ttt cca gca gcc ata att tta aaa gtt gct 610

Lys Ala Ser Gln Asp Pro Phe Pro Ala Ala Ile Ile Leu Lys Val Ala

135

140

145

ttg aat atg gca aga ggg tta aag tat ctg cac caa gaa aag aaa ctg 658

Leu Asn Met Ala Arg Gly Leu Lys Tyr Leu His Gln Glu Lys Lys Leu

150

155

160



15/268

ctt cat gga gac ata gag tct tca aat gtt gta att aaa ggc gat ttt 706  
 Leu His Gly Asp Ile Glu Ser Ser Asn Val Val Ile Lys Gly Asp Phe  
 165 170 175

gaa aca att aaa atc tgt gat gta gga gtc tct cta cca ctg gat gaa 754  
 Glu Thr Ile Lys Ile Cys Asp Val Gly Val Ser Leu Pro Leu Asp Glu  
 180 185 190 195

aat atg act gtg act gac cct gag gct tgt tac att ggc aca gag cca 802  
 Asn Met Thr Val Thr Asp Pro Glu Ala Cys Tyr Ile Gly Thr Glu Pro  
 200 205 210

tgg aaa ccc aaa gaa gct gtg gag gag aat ggt gtt att act gac aag 850  
 Trp Lys Pro Lys Glu Ala Val Glu Glu Asn Gly Val Ile Thr Asp Lys  
 215 220 225

gca gac ata ttt gcc ttt ggc ctt act ttg tgg gaa atg atg act tta 898  
 Ala Asp Ile Phe Ala Phe Gly Leu Thr Leu Trp Glu Met Met Thr Leu  
 230 235 240

tcg att cca cac att aat ctt tca aat gat aat gat gat gaa gat aaa 946  
 Ser Ile Pro His Ile Asn Leu Ser Asn Asp Asn Asp Asp Glu Asp Lys  
 245 250 255

act ttt gat gaa agt gat ttt gat gat gaa gca tac tat gca gcc ttg 994

16/268

Thr Phe Asp Glu Ser Asp Phe Asp Asp Glu Ala Tyr Tyr Ala Ala Leu

260

265

270

275

gga act agg cca cct att aat atg gaa gaa ctg gat gaa tca tac cag 1042

Gly Thr Arg Pro Pro Ile Asn Met Glu Glu Leu Asp Glu Ser Tyr Gln

280

285

290

aaa gta att gaa ctc ttc tct gta tgc act aat gaa gac cct aaa gat 1090

Lys Val Ile Glu Leu Phe Ser Val Cys Thr Asn Glu Asp Pro Lys Asp

295

300

305

cgt cct tct gct gca cac att gtt gaa gct ctg gaa aca gat gtc 1135

Arg Pro Ser Ala Ala His Ile Val Glu Ala Leu Glu Thr Asp Val

310

315

320

tagtgatcat ctcagctgaa gtgtggcttg cgtaaataac tgtttattcc aaaatattta 1195

catagttact atcagtagtt attagactct aaaattggca tatttcagga ccatagtttc 1255

ttgttaacat atggataact atttctaata tgaaatatgc ttatattggc tataagcact 1315

tggaattgta ctgggttttc tgtaaagttt tagaaactag ctacataagt actttgatac 1375

tgctcatgct gacttaaaac actagcagta aaacgctgta aactgtaaca ttaaattgaa 1435

tgaccattac ttttattaat gatctttctt aaatattcta tattttaatg gatctactga 1495

17/268

cattagcact ttgtacagta caaaataaag tctacatttg tttaaaacac tgaacctttt 1555

gctgatgtgt ttatcaaag ataactggaa gctgaggaga atatgcctca aaaagagtag 1615

ctccttggat acttcagact ctggttacag attgtcttga tctcttggat ctcctcagat 1675

cttcttttgg ttttgcttta atttattaaa tgtattttcc atactgagtt taaaatttat 1735

taatttgtac ctttaagcatt tcccagctgt gtaaaaacaa taaaactcaa ataggatgat 1795

aaagaataaa ggacactttg ggt 1818

<210> 4

<211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Gly Ile Ser Asn Phe Lys Thr Pro Ser Lys Leu Ser Glu Lys

1

5

10

15

Lys Lys Ser Val Leu Cys Ser Thr Pro Thr Ile Asn Ile Pro Ala Ser

20

25

30

18/268

Pro Phe Met Gln Lys Leu Gly Phe Gly Thr Gly Val Asn Val Tyr Leu

35

40

45

Met Lys Arg Ser Pro Arg Gly Leu Ser His Ser Pro Trp Ala Val Lys

50

55

60

Lys Ile Asn Pro Ile Cys Asn Asp His Tyr Arg Ser Val Tyr Gln Lys

65

70

75

80

Arg Leu Met Asp Glu Ala Lys Ile Leu Lys Ser Leu His His Pro Asn

85

90

95

Ile Val Gly Tyr Arg Ala Phe Thr Glu Ala Ser Asp Gly Ser Leu Cys

100

105

110

Leu Ala Met Glu Tyr Gly Gly Glu Lys Ser Leu Asn Asp Leu Ile Glu

115

120

125

Glu Arg Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Pro Phe Pro Ala Ala Ile Ile Leu

130

135

140

Lys Val Ala Leu Asn Met Ala Arg Gly Leu Lys Tyr Leu His Gln Glu

145

150

155

160

Lys Lys Leu Leu His Gly Asp Ile Glu Ser Ser Asn Val Val Ile Lys

165

170

175

19/268

Gly Asp Phe Glu Thr Ile Lys Ile Cys Asp Val Gly Val Ser Leu Pro

180

185

190

Leu Asp Glu Asn Met Thr Val Thr Asp Pro Glu Ala Cys Tyr Ile Gly

195

200

205

Thr Glu Pro Trp Lys Pro Lys Glu Ala Val Glu Glu Asn Gly Val Ile

210

215

220

Thr Asp Lys Ala Asp Ile Phe Ala Phe Gly Leu Thr Leu Trp Glu Met

225

230

235

240

Met Thr Leu Ser Ile Pro His Ile Asn Leu Ser Asn Asp Asn Asp Asp

245

250

255

Glu Asp Lys Thr Phe Asp Glu Ser Asp Phe Asp Asp Glu Ala Tyr Tyr

260

265

270

Ala Ala Leu Gly Thr Arg Pro Pro Ile Asn Met Glu Glu Leu Asp Glu

275

280

285

Ser Tyr Gln Lys Val Ile Glu Leu Phe Ser Val Cys Thr Asn Glu Asp

290

295

300

Pro Lys Asp Arg Pro Ser Ala Ala His Ile Val Glu Ala Leu Glu Thr

20/268

305

310

315

320

Asp Val

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 2200

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (173)..(1450)

&lt;400&gt; 5

gtcaggcccc ccagtcttag gtggaaacag caactccaac tcctctggcg gggctgggac 60

cgttggtagg ggactggtca gtgatggaac gtcccctggg gaaagatgga ctcaccgttt 120

tgagaggctg agactcagtc ggggaggggg cgccttgaag gatggagcag gg atg gtg 178

Met Val

1

cag agg gaa gag ctg ctg agt ttc atg ggg gct gag gag gca gcc cct 226

Gln Arg Glu Glu Leu Leu Ser Phe Met Gly Ala Glu Glu Ala Ala Pro

21/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 5   | 10  | 15  |     |
| gac cca gcc gga gtg ggc cgg gga gga ggg gtg gct ggg cct cct tca |     |     | 274 |
| Asp Pro Ala Gly Val Gly Arg Gly Gly Gly Val Ala Gly Pro Pro Ser |     |     |     |
| 20  | 25  | 30  |     |
| ggg gga gga ggg cag cct cag tgg cag aag tgt cgc ctg ctg ctt cga |     |     | 322 |
| Gly Gly Gly Gly Gln Pro Gln Trp Gln Lys Cys Arg Leu Leu Leu Arg |     |     |     |
| 35  | 40  | 45  | 50  |
| agt gaa gga gaa gga gga gga gga agt cgc ctg gag ttc ttt gta cca |     |     | 370 |
| Ser Glu Gly Glu Gly Gly Gly Gly Ser Arg Leu Glu Phe Phe Val Pro |     |     |     |
| 55  | 60  | 65  |     |
| ccc aag gcc tct cgg ccc cga ctc agc atc ccc tgc tct tct atc aca |     |     | 418 |
| Pro Lys Ala Ser Arg Pro Arg Leu Ser Ile Pro Cys Ser Ser Ile Thr |     |     |     |
| 70  | 75  | 80  |     |
| gac gtc cgg aca acc aca gcc ctg gag atg cct gac cgg gag aac acg |     |     | 466 |
| Asp Val Arg Thr Thr Thr Ala Leu Glu Met Pro Asp Arg Glu Asn Thr |     |     |     |
| 85  | 90  | 95  |     |
| ttt gtg gtt aag gtg gaa ggt cca tcc gag tat atc atg gag aca gtg |     |     | 514 |
| Phe Val Val Lys Val Glu Gly Pro Ser Glu Tyr Ile Met Glu Thr Val |     |     |     |
| 100   | 105 | 110 |     |

22/268

gat gcc cag cat gtg aag gcc tgg gtg tct gac atc caa gaa tgc ctg 562

Asp Ala Gln His Val Lys Ala Trp Val Ser Asp Ile Gln Glu Cys Leu

115 120 125 130

agc cca gga ccc tgc cct gct acc agt ccc cgc ccc atg acc ctc cct 610

Ser Pro Gly Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Arg Pro Met Thr Leu Pro

135 140 145

ctg gcc cct ggg acc tca ttc ctt aca agg gag aac aca gac agc ctg 658

Leu Ala Pro Gly Thr Ser Phe Leu Thr Arg Glu Asn Thr Asp Ser Leu

150 155 160

gag ctg tcc tgc ctg aat cac tcg gag agt cta ccc agc cag gac ctg 706

Glu Leu Ser Cys Leu Asn His Ser Glu Ser Leu Pro Ser Gln Asp Leu

165 170 175

ctg ctt gga ccc agc gag agc aat gac cgc ctg tcg cag ggg gca tat 754

Leu Leu Gly Pro Ser Glu Ser Asn Asp Arg Leu Ser Gln Gly Ala Tyr

180 185 190

ggg ggc ctc tca gac cgc ccc tcg gca tcc atc tcc ccc agc tct gcc 802

Gly Gly Leu Ser Asp Arg Pro Ser Ala Ser Ile Ser Pro Ser Ser Ala

195 200 205 210

tcc att gcc gcc tcc cat ttt gac tcg atg gaa ctg ctt ccc cca gag 850

Ser Ile Ala Ala Ser His Phe Asp Ser Met Glu Leu Leu Pro Pro Glu



23/268

|   |     |     |      |
|---|-----|-----|------|
| 215   | 220 | 225 |      |
| ttg ccc ccc cgc atc ccc att gaa gag gga ccc cca gca ggg aca gtt |     |     | 898  |
| Leu Pro Pro Arg Ile Pro Ile Glu Glu Gly Pro Pro Ala Gly Thr Val |     |     |      |
| 230   | 235 | 240 |      |
| cat ccc ctc tca gcc ccc tac cct ccc ttg gac act ccg gaa aca gcc |     |     | 946  |
| His Pro Leu Ser Ala Pro Tyr Pro Pro Leu Asp Thr Pro Glu Thr Ala |     |     |      |
| 245   | 250 | 255 |      |
| aca ggg tcc ttc ctg ttc cag ggg gag cca gag ggc ggt gag ggg gac |     |     | 994  |
| Thr Gly Ser Phe Leu Phe Gln Gly Glu Pro Glu Gly Gly Glu Gly Asp |     |     |      |
| 260   | 265 | 270 |      |
| cag ccc ctc tca ggg tat cct tgg ttc cac ggg atg ctc tct cgg ctc |     |     | 1042 |
| Gln Pro Leu Ser Gly Tyr Pro Trp Phe His Gly Met Leu Ser Arg Leu |     |     |      |
| 275   | 280 | 285 | 290  |
| aag gct gca cag ttg gtg ctg act ggc ggc act ggc tcc cac ggt gtc |     |     | 1090 |
| Lys Ala Ala Gln Leu Val Leu Thr Gly Gly Thr Gly Ser His Gly Val |     |     |      |
| 295   | 300 | 305 |      |
| ttc ctg gtg cgc cag agt gag aca agg cgg ggt gaa tac gtc ctc acc |     |     | 1138 |
| Phe Leu Val Arg Gln Ser Glu Thr Arg Arg Gly Glu Tyr Val Leu Thr |     |     |      |
| 310   | 315 | 320 |      |

24/268

ttc aac ttc cag ggc aag gcc aag cac ctg cgt ttg tgc ctg aac gag 1186

Phe Asn Phe Gln Gly Lys Ala Lys His Leu Arg Leu Ser Leu Asn Glu

325

330

335

gag ggt cag tgc cgg gtc cag cac ctg tgg ttc cag tcc att ttc gat 1234

Glu Gly Gln Cys Arg Val Gln His Leu Trp Phe Gln Ser Ile Phe Asp

340

345

350

atg ctc gag cac ttc cgg gtg cac ccc atc cct ttg gag tgc gga ggc 1282

Met Leu Glu His Phe Arg Val His Pro Ile Pro Leu Glu Ser Gly Gly

355

360

365

370

tcc agt gat gtt gtc ctt gtc agc tat gtc cca tcc tcc cag cga cag 1330

Ser Ser Asp Val Val Leu Val Ser Tyr Val Pro Ser Ser Gln Arg Gln

375

380

385

cag ggc cgg gag cag gct ggg agc cat gcg ggg gtg tgc gag gga gat 1378

Gln Gly Arg Glu Gln Ala Gly Ser His Ala Gly Val Cys Glu Gly Asp

390

395

400

gga tgc cac ccc gat gcc tcc tgc acc ctc atg ccc ttc gga gcg agt 1426

Gly Cys His Pro Asp Ala Ser Cys Thr Leu Met Pro Phe Gly Ala Ser

405

410

415

gac tgt gta acc gac cac ctc cca tgaccacccc cagccccctg aaccccccttc 1480

Asp Cys Val Thr Asp His Leu Pro

25/268

420

425

atggacagat cccccacagc ctggggcaga agaggcgctc agggcgccag aagtggcggc 1540

agcagcagcc gcagcagcca aagagaggca agagaaagag aaagcgggcg gtggaggggt 1600

cccggaagag ctggtccccg tggttgagct ggtccccgtg gttgaattgg aagaggccat 1660

agccccaggc tcagaggccc agggcgctgg gtctgggtgg gacgcggggg tgcccccaat 1720

ggtgcagctg cagcagtcac cactaggggg tgatggagag gaagggggcc accccagggc 1780

cattaacaac cagtactcct tcgtgtgagc caaccccacc cgtccaccc tttttaaac 1840

ccccagccct gtcctgaga ttgggctggg tagggacaga ggaggccgaa atccctcccc 1900

catgcttcct gacccttggt ggccaagggc atctttgatg gtacaagcag aggctcggga 1960

gaggctcccc tcacacacta caggtcccct cccagggca ggggatttgg gctccatgag 2020

ctccttgagg ggctcttctg gtcagcccca ccctgggggc catttcccca ttaactacc 2080

ccagccccgag gcagggtgag ggggaagggc tgtcagttac attaaggtgg ttgttggtgt 2140

tgttttaaac aaaatggaga agcataaata aataaaaagg tttatctcgg ttctatcgtg 2200

26/268

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 426

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

Met Val Gln Arg Glu Glu Leu Leu Ser Phe Met Gly Ala Glu Glu Ala

1

5

10

15

Ala Pro Asp Pro Ala Gly Val Gly Arg Gly Gly Gly Val Ala Gly Pro

20

25

30

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Gln Pro Gln Trp Gln Lys Cys Arg Leu Leu

35

40

45

Leu Arg Ser Glu Gly Glu Gly Gly Gly Gly Ser Arg Leu Glu Phe Phe

50

55

60

Val Pro Pro Lys Ala Ser Arg Pro Arg Leu Ser Ile Pro Cys Ser Ser

65

70

75

80

Ile Thr Asp Val Arg Thr Thr Thr Ala Leu Glu Met Pro Asp Arg Glu

85

90

95

Asn Thr Phe Val Val Lys Val Glu Gly Pro Ser Glu Tyr Ile Met Glu

27/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 100   | 105 | 110 |
| Thr Val Asp Ala Gln His Val Lys Ala Trp Val Ser Asp Ile Gln Glu |     |     |
| 115   | 120 | 125 |
| Cys Leu Ser Pro Gly Pro Cys Pro Ala Thr Ser Pro Arg Pro Met Thr |     |     |
| 130   | 135 | 140 |
| Leu Pro Leu Ala Pro Gly Thr Ser Phe Leu Thr Arg Glu Asn Thr Asp |     |     |
| 145   | 150 | 155 |
| 160   |     |     |
| Ser Leu Glu Leu Ser Cys Leu Asn His Ser Glu Ser Leu Pro Ser Gln |     |     |
| 165   | 170 | 175 |
| Asp Leu Leu Leu Gly Pro Ser Glu Ser Asn Asp Arg Leu Ser Gln Gly |     |     |
| 180   | 185 | 190 |
| Ala Tyr Gly Gly Leu Ser Asp Arg Pro Ser Ala Ser Ile Ser Pro Ser |     |     |
| 195   | 200 | 205 |
| Ser Ala Ser Ile Ala Ala Ser His Phe Asp Ser Met Glu Leu Leu Pro |     |     |
| 210   | 215 | 220 |
| Pro Glu Leu Pro Pro Arg Ile Pro Ile Glu Glu Gly Pro Pro Ala Gly |     |     |
| 225   | 230 | 235 |
| 240   |     |     |

28/268

Thr Val His Pro Leu Ser Ala Pro Tyr Pro Pro Leu Asp Thr Pro Glu

245

250

255

Thr Ala Thr Gly Ser Phe Leu Phe Gln Gly Glu Pro Glu Gly Gly Glu

260

265

270

Gly Asp Gln Pro Leu Ser Gly Tyr Pro Trp Phe His Gly Met Leu Ser

275

280

285

Arg Leu Lys Ala Ala Gln Leu Val Leu Thr Gly Gly Thr Gly Ser His

290

295

300

Gly Val Phe Leu Val Arg Gln Ser Glu Thr Arg Arg Gly Glu Tyr Val

305

310

315

320

Leu Thr Phe Asn Phe Gln Gly Lys Ala Lys His Leu Arg Leu Ser Leu

325

330

335

Asn Glu Glu Gly Gln Cys Arg Val Gln His Leu Trp Phe Gln Ser Ile

340

345

350

Phe Asp Met Leu Glu His Phe Arg Val His Pro Ile Pro Leu Glu Ser

355

360

365

Gly Gly Ser Ser Asp Val Val Leu Val Ser Tyr Val Pro Ser Ser Gln

370

375

380

29/268

Arg Gln Gln Gly Arg Glu Gln Ala Gly Ser His Ala Gly Val Cys Glu

385 390 395 400

Gly Asp Gly Cys His Pro Asp Ala Ser Cys Thr Leu Met Pro Phe Gly

405 410 415

Ala Ser Asp Cys Val Thr Asp His Leu Pro

420 425

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 2720

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (3)..(1916)

&lt;400&gt; 7

tc atg gaa tac gcg agt ggg ggt gaa gta ttt gat tac tta gtt gcc 47

Met Glu Tyr Ala Ser Gly Gly Glu Val Phe Asp Tyr Leu Val Ala

1 5 10 15

cat gga aga atg aaa gag aaa gag gcc cgt gca aaa ttt agg cag att 95

30/268

His Gly Arg Met Lys Glu Lys Glu Ala Arg Ala Lys Phe Arg Gln Ile

20

25

30

gta tct gct gta cag tat tgt cat caa aag tac att gtt cac cgt gat 143

Val Ser Ala Val Gln Tyr Cys His Gln Lys Tyr Ile Val His Arg Asp

35

40

45

ctt aag gct gaa aac ctt ctc ctt gat ggt gat atg aat att aaa att 191

Leu Lys Ala Glu Asn Leu Leu Leu Asp Gly Asp Met Asn Ile Lys Ile

50

55

60

gct gac ttt ggt ttt agt aat gaa ttt aca gtt ggg aac aaa ttg gac 239

Ala Asp Phe Gly Phe Ser Asn Glu Phe Thr Val Gly Asn Lys Leu Asp

65

70

75

aca ttt tgt gga agc cca ccc tat gct gct ccc gag ctt ttc caa gga 287

Thr Phe Cys Gly Ser Pro Pro Tyr Ala Ala Pro Glu Leu Phe Gln Gly

80

85

90

95

aag aag tat gat ggt cct gaa gtg gat gtg tgg agt ctg ggc gtc att 335

Lys Lys Tyr Asp Gly Pro Glu Val Asp Val Trp Ser Leu Gly Val Ile

100

105

110

ctc tat aca tta gtc agt ggc tcc ttg cct ttc gat ggc cag aat tta 383

Leu Tyr Thr Leu Val Ser Gly Ser Leu Pro Phe Asp Gly Gln Asn Leu

115

120

125



31/268

aag gaa ctg cga gag cga gtt tta cga ggg aag tac cgt att ccc ttc 431  
 Lys Glu Leu Arg Glu Arg Val Leu Arg Gly Lys Tyr Arg Ile Pro Phe  
                   130                                  135                                  140

tat atg tcc aca gac tgt gaa aat ctt ctg aag aaa tta tta gtc ctg 479  
 Tyr Met Ser Thr Asp Cys Glu Asn Leu Leu Lys Lys Leu Leu Val Leu  
                   145                                  150                                  155

aat cca ata aag aga ggc agc ttg gaa caa ata atg aaa gat cga tgg 527  
 Asn Pro Ile Lys Arg Gly Ser Leu Glu Gln Ile Met Lys Asp Arg Trp  
 160                                  165                                  170                                  175

atg aat gtt ggt cat gaa gag gaa gaa cta aag cca tat act gag cct 575  
 Met Asn Val Gly His Glu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Tyr Thr Glu Pro  
                                   180                                  185                                  190

gat ccg gat ttc aat gac aca aaa aga ata gac att atg gtc acc atg 623  
 Asp Pro Asp Phe Asn Asp Thr Lys Arg Ile Asp Ile Met Val Thr Met  
                                   195                                  200                                  205

ggc ttt gca cga gat gaa ata aat gat gcc tta ata aat cag aag tat 671  
 Gly Phe Ala Arg Asp Glu Ile Asn Asp Ala Leu Ile Asn Gln Lys Tyr  
                   210                                  215                                  220

gat gaa gtt atg gct act tat att ctt cta ggt aga aaa cca cct gaa 719

32/268

Asp Glu Val Met Ala Thr Tyr Ile Leu Leu Gly Arg Lys Pro Pro Glu

225

230

235

ttt gaa ggt ggt gaa tcg tta tcc agt gga aac ttg tgt cag agg tcc . 767

Phe Glu Gly Gly Glu Ser Leu Ser Ser Gly Asn Leu Cys Gln Arg Ser

240

245

250

255

cgg ccc agt agt gac tta aac aac agc act ctt cag tcc cct gct cac 815

Arg Pro Ser Ser Asp Leu Asn Asn Ser Thr Leu Gln Ser Pro Ala His

260

265

270

ctg aag gtc cag aga agt atc tca gca aat cag aag cag cgg cgt ttc 863

Leu Lys Val Gln Arg Ser Ile Ser Ala Asn Gln Lys Gln Arg Arg Phe

275

280

285

agt gat cat gct ggt cca tcc att cct cct gct gta tca tat acc aaa 911

Ser Asp His Ala Gly Pro Ser Ile Pro Pro Ala Val Ser Tyr Thr Lys

290

295

300

aga cct cag gct aac agt gtg gaa agt gaa cag aaa gag gag tgg gac 959

Arg Pro Gln Ala Asn Ser Val Glu Ser Glu Gln Lys Glu Glu Trp Asp

305

310

315

aaa gat gtg gct cga aaa ctt ggc agc aca aca gtt gga tca aaa agc 1007

Lys Asp Val Ala Arg Lys Leu Gly Ser Thr Thr Val Gly Ser Lys Ser

320

325

330

335

33/268

gag atg act gca agc cct ctt gta ggg cca gag agg aaa aaa tct tca 1055  
 Glu Met Thr Ala Ser Pro Leu Val Gly Pro Glu Arg Lys Lys Ser Ser  
 340 345 350

act att cca agt aac aat gtg tat tct gga ggt agc atg gca aga agg 1103  
 Thr Ile Pro Ser Asn Asn Val Tyr Ser Gly Gly Ser Met Ala Arg Arg  
 355 360 365

aat aca tat gtc tgt gaa agg acc aca gat cga tac gta gca ttg cag 1151  
 Asn Thr Tyr Val Cys Glu Arg Thr Thr Asp Arg Tyr Val Ala Leu Gln  
 370 375 380

aat gga aaa aac agc agc ctt acg gag atg tct gtg agt agc ata tct 1199  
 Asn Gly Lys Asn Ser Ser Leu Thr Glu Met Ser Val Ser Ser Ile Ser  
 385 390 395

tct gca ggc tct tct gtg gcc tct gct gcc ccc tca gca cga ccc cgc 1247  
 Ser Ala Gly Ser Ser Val Ala Ser Ala Ala Pro Ser Ala Arg Pro Arg  
 400 405 410 415

cac cag aag tcc atg tcc act tct ggt cat cct att aaa gtc aca ctg 1295  
 His Gln Lys Ser Met Ser Thr Ser Gly His Pro Ile Lys Val Thr Leu  
 420 425 430

cca acc att aaa gac ggc tct gaa gct tac cgg cct ggt aca acc cag 1343

34/268

Pro Thr Ile Lys Asp Gly Ser Glu Ala Tyr Arg Pro Gly Thr Thr Gln

435

440

445

aga gtg cct gct gct tcc cca tct gct cac agt att agt act gcg act 1391

Arg Val Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala His Ser Ile Ser Thr Ala Thr

450

455

460

cca gac cgg acc cgt ttt ccc cga ggg agc tca agc cga agc act ttc 1439

Pro Asp Arg Thr Arg Phe Pro Arg Gly Ser Ser Ser Arg Ser Thr Phe

465

470

475

cat ggt gaa cag ctc cgg gag cga cgc agc gtt gct tat aat ggg cca 1487

His Gly Glu Gln Leu Arg Glu Arg Arg Ser Val Ala Tyr Asn Gly Pro

480

485

490

495

cct gct tca cca tcc cat gaa acg ggt gca ttt gca cat gcc aga agg 1535

Pro Ala Ser Pro Ser His Glu Thr Gly Ala Phe Ala His Ala Arg Arg

500

505

510

gga acg tca act ggt ata ata agc aaa atc aca tcc aaa ttt gtt cgc 1583

Gly Thr Ser Thr Gly Ile Ile Ser Lys Ile Thr Ser Lys Phe Val Arg

515

520

525

aga agt aca tca ggg gaa cca aaa gaa aga gac aag gaa gag ggt aaa 1631

Arg Ser Thr Ser Gly Glu Pro Lys Glu Arg Asp Lys Glu Glu Gly Lys

530

535

540

35/268

gat tct aag ccg cgt tct ttg cgg ttc aca tgg agt atg aag acc act 1679  
 Asp Ser Lys Pro Arg Ser Leu Arg Phe Thr Trp Ser Met Lys Thr Thr  
 545 550 555

agt tca atg gac cct aat gac atg atg aga gaa atc cga aaa gtg tta 1727  
 Ser Ser Met Asp Pro Asn Asp Met Met Arg Glu Ile Arg Lys Val Leu  
 560 565 570 575

gat gca aat aac tgt gat tat gag caa aaa gag aga ttt ttg ctt ttc 1775  
 Asp Ala Asn Asn Cys Asp Tyr Glu Gln Lys Glu Arg Phe Leu Leu Phe  
 580 585 590

tgt gtc cat gga gac gct aga cag gat agc ctc gtg cag tgg gag atg 1823  
 Cys Val His Gly Asp Ala Arg Gln Asp Ser Leu Val Gln Trp Glu Met  
 595 600 605

gaa gtc tgc aag ttg cac gac tgt cac tta atg ggg ttc gct tca agc 1871  
 Glu Val Cys Lys Leu His Asp Cys His Leu Met Gly Phe Ala Ser Ser  
 610 615 620

gaa tat ctg gga cat cta ttg cct tta aga aca ttg cat caa aaa 1916  
 Glu Tyr Leu Gly His Leu Leu Pro Leu Arg Thr Leu His Gln Lys  
 625 630 635

tagcaaatga gcttaagctg taaagaagtc caaatttaca gggttcaggga agatacatatc 1976

36/268

atatatgagg tacagttttt gaatgtactg gtaatgccta atgtggtctg cctgtgaatc 2036

tcccatgta gaatttgccc ttaatgcaat aaggttatac atagttatga actgtaaaat 2096

taaagtcagt atgaactata ataaatatct gtagcttaaa aagtaggttc acatgtacag 2156

gtaagtatat tgtgtatttc tgttcatttt ctgttcatag agttgtataa taaaacatga 2216

ttgcttaaaa acttgatatag ttgtctagat ttctgcacct gaatgtatgt ttgatgcttt 2276

gatttgaaaa tgttcttccc tgttatttac attccggtgg gtttttaaaa ttcttacctc 2336

catcatgcaa ttttgaaaat tgtgtccaga attaaaagtg catagaaata gcctttacaa 2396

ttgtagcatg gacctttaaa aattgtttta aaatcttatt taaatttaaa ccagaagctg 2456

aaaaatagat cagctttatt atacacaaaa ttattactgc ttatctttgc tcttttctt 2516

gttatccgc aaggtttagt tgagaagata caaatgttt acagtgttg cacttagagt 2576

ttttaaatc aagtacatga aattcagtaa tagcattgcc ttgagctaac taggaagtac 2636

cgggaaaaaa gttaaata catcaagttt cttttgaact ttgaagtgtt ttctgacca 2696

ctgctaactg tagcaacaaa attt

2720

37/268

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 638

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 8

Met Glu Tyr Ala Ser Gly Gly Glu Val Phe Asp Tyr Leu Val Ala His

1

5

10

15

Gly Arg Met Lys Glu Lys Glu Ala Arg Ala Lys Phe Arg Gln Ile Val

20

25

30

Ser Ala Val Gln Tyr Cys His Gln Lys Tyr Ile Val His Arg Asp Leu

35

40

45

Lys Ala Glu Asn Leu Leu Leu Asp Gly Asp Met Asn Ile Lys Ile Ala

50

55

60

Asp Phe Gly Phe Ser Asn Glu Phe Thr Val Gly Asn Lys Leu Asp Thr

65

70

75

80

Phe Cys Gly Ser Pro Pro Tyr Ala Ala Pro Glu Leu Phe Gln Gly Lys

85

90

95

38/268

Lys Tyr Asp Gly Pro Glu Val Asp Val Trp Ser Leu Gly Val Ile Leu

100

105

110

Tyr Thr Leu Val Ser Gly Ser Leu Pro Phe Asp Gly Gln Asn Leu Lys

115

120

125

Glu Leu Arg Glu Arg Val Leu Arg Gly Lys Tyr Arg Ile Pro Phe Tyr

130

135

140

Met Ser Thr Asp Cys Glu Asn Leu Leu Lys Lys Leu Leu Val Leu Asn

145

150

155

160

Pro Ile Lys Arg Gly Ser Leu Glu Gln Ile Met Lys Asp Arg Trp Met

165

170

175

Asn Val Gly His Glu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Tyr Thr Glu Pro Asp

180

185

190

Pro Asp Phe Asn Asp Thr Lys Arg Ile Asp Ile Met Val Thr Met Gly

195

200

205

Phe Ala Arg Asp Glu Ile Asn Asp Ala Leu Ile Asn Gln Lys Tyr Asp

210

215

220

Glu Val Met Ala Thr Tyr Ile Leu Leu Gly Arg Lys Pro Pro Glu Phe

225

230

235

240



39/268

Glu Gly Gly Glu Ser Leu Ser Ser Gly Asn Leu Cys Gln Arg Ser Arg

245

250

255

Pro Ser Ser Asp Leu Asn Asn Ser Thr Leu Gln Ser Pro Ala His Leu

260

265

270

Lys Val Gln Arg Ser Ile Ser Ala Asn Gln Lys Gln Arg Arg Phe Ser

275

280

285

Asp His Ala Gly Pro Ser Ile Pro Pro Ala Val Ser Tyr Thr Lys Arg

290

295

300

Pro Gln Ala Asn Ser Val Glu Ser Glu Gln Lys Glu Glu Trp Asp Lys

305

310

315

320

Asp Val Ala Arg Lys Leu Gly Ser Thr Thr Val Gly Ser Lys Ser Glu

325

330

335

Met Thr Ala Ser Pro Leu Val Gly Pro Glu Arg Lys Lys Ser Ser Thr

340

345

350

Ile Pro Ser Asn Asn Val Tyr Ser Gly Gly Ser Met Ala Arg Arg Asn

355

360

365

Thr Tyr Val Cys Glu Arg Thr Thr Asp Arg Tyr Val Ala Leu Gln Asn

40/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 370   | 375 | 380 |
| Gly Lys Asn Ser Ser Leu Thr Glu Met Ser Val Ser Ser Ile Ser Ser |     |     |
| 385   | 390 | 395 |
| 400   |     |     |
| Ala Gly Ser Ser Val Ala Ser Ala Ala Pro Ser Ala Arg Pro Arg His |     |     |
| 405   | 410 | 415 |
| Gln Lys Ser Met Ser Thr Ser Gly His Pro Ile Lys Val Thr Leu Pro |     |     |
| 420   | 425 | 430 |
| Thr Ile Lys Asp Gly Ser Glu Ala Tyr Arg Pro Gly Thr Thr Gln Arg |     |     |
| 435   | 440 | 445 |
| Val Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala His Ser Ile Ser Thr Ala Thr Pro |     |     |
| 450   | 455 | 460 |
| Asp Arg Thr Arg Phe Pro Arg Gly Ser Ser Ser Arg Ser Thr Phe His |     |     |
| 465   | 470 | 475 |
| 480   |     |     |
| Gly Glu Gln Leu Arg Glu Arg Arg Ser Val Ala Tyr Asn Gly Pro Pro |     |     |
| 485   | 490 | 495 |
| Ala Ser Pro Ser His Glu Thr Gly Ala Phe Ala His Ala Arg Arg Gly |     |     |
| 500   | 505 | 510 |

41/268

Thr Ser Thr Gly Ile Ile Ser Lys Ile Thr Ser Lys Phe Val Arg Arg

515

520

525

Ser Thr Ser Gly Glu Pro Lys Glu Arg Asp Lys Glu Glu Gly Lys Asp

530

535

540

Ser Lys Pro Arg Ser Leu Arg Phe Thr Trp Ser Met Lys Thr Thr Ser

545

550

555

560

Ser Met Asp Pro Asn Asp Met Met Arg Glu Ile Arg Lys Val Leu Asp

565

570

575

Ala Asn Asn Cys Asp Tyr Glu Gln Lys Glu Arg Phe Leu Leu Phe Cys

580

585

590

Val His Gly Asp Ala Arg Gln Asp Ser Leu Val Gln Trp Glu Met Glu

595

600

605

Val Cys Lys Leu His Asp Cys His Leu Met Gly Phe Ala Ser Ser Glu

610

615

620

Tyr Leu Gly His Leu Leu Pro Leu Arg Thr Leu His Gln Lys

625

630

635

&lt;210&gt; 9

42/268

&lt;211&gt; 3219

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (71)..(2479)

&lt;400&gt; 9

gtagtagctg ccaggtgtc ccccgccctg cccggcccca gccccgcggg ccgccgcgc 60

caccgccgcc atg aag aag cag ttc aac cgc atg aag cag ctg gct aac 109

Met Lys Lys Gln Phe Asn Arg Met Lys Gln Leu Ala Asn

1

5

10

cag acc gtg ggc aga gct gag aaa aca gaa gtc ctt agt gaa gat cta 157

Gln Thr Val Gly Arg Ala Glu Lys Thr Glu Val Leu Ser Glu Asp Leu

15

20

25

tta cag att gag aga cgc ctg gac acg gtg cgg tca ata tgc cac cat 205

Leu Gln Ile Glu Arg Arg Leu Asp Thr Val Arg Ser Ile Cys His His

30

35

40

45

tcc cat aag cgc ttg gtg gca tgt ttc cag ggc cag cat ggc acc gat 253

Ser His Lys Arg Leu Val Ala Cys Phe Gln Gly Gln His Gly Thr Asp

50

55

60

43/268

gcc gag agg aga cac aaa aaa ctg cct ctg aca gct ctt gct caa aat 301  
 Ala Glu Arg Arg His Lys Lys Leu Pro Leu Thr Ala Leu Ala Gln Asn  
                     65                    70                    75

atg caa gaa gca tcg act cag ctg gaa gac tct ctc ctg ggg aag atg 349  
 Met Gln Glu Ala Ser Thr Gln Leu Glu Asp Ser Leu Leu Gly Lys Met  
                     80                    85                    90

ctg gag acg tgt gga gat gct gag aat cag ctg gct ctc gag ctc tcc 397  
 Leu Glu Thr Cys Gly Asp Ala Glu Asn Gln Leu Ala Leu Glu Leu Ser  
                     95                    100                    105

cag cac gaa gtc ttt gtt gag aag gag atc gtg gac cct ctg tac ggc 445  
 Gln His Glu Val Phe Val Glu Lys Glu Ile Val Asp Pro Leu Tyr Gly  
 110                    115                    120                    125

ata gct gag gtg gag att ccc aac atc cag aag cag agg gag cag ctt 493  
 Ile Ala Glu Val Glu Ile Pro Asn Ile Gln Lys Gln Arg Glu Gln Leu  
                     130                    135                    140

gca aga ttg gtg tta gac tgg gat tca gtc aga gcc agg tgg aac caa 541  
 Ala Arg Leu Val Leu Asp Trp Asp Ser Val Arg Ala Arg Trp Asn Gln  
                     145                    150                    155

gct cac aaa tcc tca gga acc aac ttt cag ggg ctt cca tca aaa ata 589

44/268

Ala His Lys Ser Ser Gly Thr Asn Phe Gln Gly Leu Pro Ser Lys Ile

160

165

170

gat act cta aag gaa gag atg gat gaa gct gga aat aaa gta gaa cag 637

Asp Thr Leu Lys Glu Glu Met Asp Glu Ala Gly Asn Lys Val Glu Gln

175

180

185

tgc aag gat caa ctt gca gca gac atg tac aac ttt atg gcc aaa gaa 685

Cys Lys Asp Gln Leu Ala Ala Asp Met Tyr Asn Phe Met Ala Lys Glu

190

195

200

205

ggg gag tat ggc aaa ttc ttt gtt acg tta tta gaa gcc caa gca gat 733

Gly Glu Tyr Gly Lys Phe Phe Val Thr Leu Leu Glu Ala Gln Ala Asp

210

215

220

tac cat aga aaa gca tta gca gtc tta gaa aag acc ctc ccc gaa atg 781

Tyr His Arg Lys Ala Leu Ala Val Leu Glu Lys Thr Leu Pro Glu Met

225

230

235

cga gcc cat caa gat aag tgg gcg gaa aaa cca gcc ttt ggg act ccc 829

Arg Ala His Gln Asp Lys Trp Ala Glu Lys Pro Ala Phe Gly Thr Pro

240

245

250

cta gaa gaa cac ctg aag agg agc ggg cgc gag att gcg ctg ccc att 877

Leu Glu Glu His Leu Lys Arg Ser Gly Arg Glu Ile Ala Leu Pro Ile

255

260

265

45/268

gaa gcc tgt gtc atg ctg ctt ctg gag aca ggc atg aag gag gag ggc 925  
Glu Ala Cys Val Met Leu Leu Leu Glu Thr Gly Met Lys Glu Glu Gly  
270 275 280 285

ctt ttc cga att ggg gct ggg gcc tcc aag tta aag aag ctg aaa gct 973  
Leu Phe Arg Ile Gly Ala Gly Ala Ser Lys Leu Lys Lys Leu Lys Ala  
290 295 300

gct ttg gac tgt tct act tct cac ctg gat gag ttc tat tca gac ccc 1021  
Ala Leu Asp Cys Ser Thr Ser His Leu Asp Glu Phe Tyr Ser Asp Pro  
305 310 315

cat gct gta gca ggt gct tta aaa tcc tat tta cgg gaa ttg cct gaa 1069  
His Ala Val Ala Gly Ala Leu Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Leu Pro Glu  
320 325 330

cct ttg atg act ttt aat ctg tat gaa gaa tgg aca caa gtt gca agt 1117  
Pro Leu Met Thr Phe Asn Leu Tyr Glu Glu Trp Thr Gln Val Ala Ser  
335 340 345

gtg cag gat caa gac aaa aaa ctt caa gac ttg tgg aga aca tgt cag 1165  
Val Gln Asp Gln Asp Lys Lys Leu Gln Asp Leu Trp Arg Thr Cys Gln  
350 355 360 365

aag ttg cca cca caa aat ttt gtt aac ttt aga tat ttg atc aag ttc 1213

46/268

Lys Leu Pro Pro Gln Asn Phe Val Asn Phe Arg Tyr Leu Ile Lys Phe

370

375

380

ctt gca aag ctt gct cag acc agc gat gtg aat aaa atg act ccc agc 1261

Leu Ala Lys Leu Ala Gln Thr Ser Asp Val Asn Lys Met Thr Pro Ser

385

390

395

aac att gcg att gtg tta gcc cct aac ttg tta tgg gcc aga aac gaa 1309

Asn Ile Ala Ile Val Leu Ala Pro Asn Leu Leu Trp Ala Arg Asn Glu

400

405

410

gga aca ctt gct gaa atg gca gca gcc aca tcc gtc cat gtg gtt gca 1357

Gly Thr Leu Ala Glu Met Ala Ala Ala Thr Ser Val His Val Val Ala

415

420

425

gtg att gaa ccc atc att cag cat gcc gac tgg ttc ttc cct gaa gag 1405

Val Ile Glu Pro Ile Ile Gln His Ala Asp Trp Phe Phe Pro Glu Glu

430

435

440

445

gtg gaa ttt aat gta tca gaa gca ttt gta cct ctc acc acc ccg agt 1453

Val Glu Phe Asn Val Ser Glu Ala Phe Val Pro Leu Thr Thr Pro Ser

450

455

460

tct aat cac tca ttc cac act gga aac gac tct gac tcg ggg acc ctg 1501

Ser Asn His Ser Phe His Thr Gly Asn Asp Ser Asp Ser Gly Thr Leu

465

470

475



47/268

gag agg aag cgg cct gct agc atg gcg gtg atg gaa gga gac ttg gtg 1549  
 Glu Arg Lys Arg Pro Ala Ser Met Ala Val Met Glu Gly Asp Leu Val  
 480 485 490

aag aag gaa agt cct ccc aaa ccg aag gac cct gta tct gca gct gtg 1597  
 Lys Lys Glu Ser Pro Pro Lys Pro Lys Asp Pro Val Ser Ala Ala Val  
 495 500 505

cca gca cca ggg aga aac aac agt cag ata gca tct ggc caa aat cag 1645  
 Pro Ala Pro Gly Arg Asn Asn Ser Gln Ile Ala Ser Gly Gln Asn Gln  
 510 515 520 525

ccc cag gca gct gct ggc tcc cac cag ctc tcc atg ggc caa cct cac 1693  
 Pro Gln Ala Ala Ala Gly Ser His Gln Leu Ser Met Gly Gln Pro His  
 530 535 540

aat gct gca ggg ccc agc ccg cat aca ctg cgc cga gct gtt aaa aaa 1741  
 Asn Ala Ala Gly Pro Ser Pro His Thr Leu Arg Arg Ala Val Lys Lys  
 545 550 555

ccc gct cca gca ccc ccg aaa ccg ggc aac cca cct cct ggc cac ccc 1789  
 Pro Ala Pro Ala Pro Pro Lys Pro Gly Asn Pro Pro Pro Gly His Pro  
 560 565 570

ggg ggc cag agt tct tca gga aca tct cag cat cca ccc agt ctg tca 1837

48/268

Gly Gly Gln Ser Ser Ser Gly Thr Ser Gln His Pro Pro Ser Leu Ser

575

580

585

cca aag cca ccc acc cga agc ccc tct cct ccc acc cag cac acg ggc 1885

Pro Lys Pro Pro Thr Arg Ser Pro Ser Pro Pro Thr Gln His Thr Gly

590

595

600

605

cag cct cca ggc cag ccc tcc gcc ccc tcc cag ctc tca gca ccc cgg 1933

Gln Pro Pro Gly Gln Pro Ser Ala Pro Ser Gln Leu Ser Ala Pro Arg

610

615

620

agg tac tcc agc agc ttg tct cca atc caa gct ccc aat cac cca cgg 1981

Arg Tyr Ser Ser Ser Leu Ser Pro Ile Gln Ala Pro Asn His Pro Pro

625

630

635

ccg cag ccc cct acg cag gcc acg cca ctg atg cac acc aaa ccc aat 2029

Pro Gln Pro Pro Thr Gln Ala Thr Pro Leu Met His Thr Lys Pro Asn

640

645

650

agc cag ggc cct ccc aac ccc atg gca ttg ccc agt gag cat gga ctt 2077

Ser Gln Gly Pro Pro Asn Pro Met Ala Leu Pro Ser Glu His Gly Leu

655

660

665

gag cag cca tct cac acc cct ccc cag act cca acg ccc ccc agt act 2125

Glu Gln Pro Ser His Thr Pro Pro Gln Thr Pro Thr Pro Pro Ser Thr

670

675

680

685

49/268

ccg ccc cta gga aaa cag aac ccc agt ctg cca gct cct cag acc ctg 2173  
 Pro Pro Leu Gly Lys Gln Asn Pro Ser Leu Pro Ala Pro Gln Thr Leu  
 690 695 700

gca ggg ggt aac cct gaa act gca cag cca cat gct gga acc tta ccg 2221  
 Ala Gly Gly Asn Pro Glu Thr Ala Gln Pro His Ala Gly Thr Leu Pro  
 705 710 715

aga ccg aga cca gta cca aag cca agg aac cgg ccc agc gtg ccc cca 2269  
 Arg Pro Arg Pro Val Pro Lys Pro Arg Asn Arg Pro Ser Val Pro Pro  
 720 725 730

ccc ccc caa cct cct ggt gtc cac tca gct ggg gac agc agc etc acc 2317  
 Pro Pro Gln Pro Pro Gly Val His Ser Ala Gly Asp Ser Ser Leu Thr  
 735 740 745

aac aca gca cca aca gct tcc aag ata gta aca gac tcc aat tcc agg 2365  
 Asn Thr Ala Pro Thr Ala Ser Lys Ile Val Thr Asp Ser Asn Ser Arg  
 750 755 760 765

gtc tca gaa ccg cat cgc agc atc ttt cct gaa gtg cac tca gac tca 2413  
 Val Ser Glu Pro His Arg Ser Ile Phe Pro Glu Val His Ser Asp Ser  
 770 775 780

gcc agc aaa gac gtg cct ggc cgc atc ctg ctg gat ata gac aat gat 2461

50/268

Ala Ser Lys Asp Val Pro Gly Arg Ile Leu Leu Asp Ile Asp Asn Asp

785

790

795

acc gag agc act gcc ctg tgaagaaagc cctttcccag ccctccacca 2509

Thr Glu Ser Thr Ala Leu

800

cttccaccct ggcgagtgga gcaggggcag gcgaacctct ttctttgcag accgaacagt 2569

gaaaagcttt cagtggagga caaaggagg cctcactgtg tgggacctgg ccttctgcac 2629

ggcccaagga gaacctggag gccaccacta aagctgaatg acctgtgtct tgaagaagtt 2689

ggctttcttt acatgggaag gaaatcatgc caaaaaaatc caaaacaaag aagtacctgg 2749

agtggagaga gtattcctgc tgaaacgcgc ataggaagct tttgtccctg ctgttaatgc 2809

gggcagcacc tacagcaact tggaatgagt aagaagcagt gcgttaacta tctatttaat 2869

aaaatgcgct cattatgcaa gtcgcctact ctctgctacc tggacgttca ttcttatgta 2929

ttaggaggga ggctgcgctc cttcagactt gctgcagaat cattttgtat catgtatggt 2989

ctgtgtctcc ccagtccect cagaaccatg cccatggatg gtgactgctg gctctgtcac 3049

ctcatcaaac tggatgtgac ccattgccgc tcgttggatt gtcggaatgt agacagaaat 3109

51/268

gtactgttct tttttttttt tttaaacaat gtaattgcta cttgataagg accgaacatt 3169

attctagttt catgtttaat ttgaattaaa tatattctgt ggtttatatg 3219

<210> 10

<211> 803

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Lys Lys Gln Phe Asn Arg Met Lys Gln Leu Ala Asn Gln Thr Val

1 5 10 15

Gly Arg Ala Glu Lys Thr Glu Val Leu Ser Glu Asp Leu Leu Gln Ile

20 25 30

Glu Arg Arg Leu Asp Thr Val Arg Ser Ile Cys His His Ser His Lys

35 40 45

Arg Leu Val Ala Cys Phe Gln Gly Gln His Gly Thr Asp Ala Glu Arg

50 55 60

Arg His Lys Lys Leu Pro Leu Thr Ala Leu Ala Gln Asn Met Gln Glu

65 70 75 80

52/268

Ala Ser Thr Gln Leu Glu Asp Ser Leu Leu Gly Lys Met Leu Glu Thr

85

90

95

Cys Gly Asp Ala Glu Asn Gln Leu Ala Leu Glu Leu Ser Gln His Glu

100

105

110

Val Phe Val Glu Lys Glu Ile Val Asp Pro Leu Tyr Gly Ile Ala Glu

115

120

125

Val Glu Ile Pro Asn Ile Gln Lys Gln Arg Glu Gln Leu Ala Arg Leu

130

135

140

Val Leu Asp Trp Asp Ser Val Arg Ala Arg Trp Asn Gln Ala His Lys

145

150

155

160

Ser Ser Gly Thr Asn Phe Gln Gly Leu Pro Ser Lys Ile Asp Thr Leu

165

170

175

Lys Glu Glu Met Asp Glu Ala Gly Asn Lys Val Glu Gln Cys Lys Asp

180

185

190

Gln Leu Ala Ala Asp Met Tyr Asn Phe Met Ala Lys Glu Gly Glu Tyr

195

200

205

Gly Lys Phe Phe Val Thr Leu Leu Glu Ala Gln Ala Asp Tyr His Arg

53/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 210   | 215 | 220 |
| Lys Ala Leu Ala Val Leu Glu Lys Thr Leu Pro Glu Met Arg Ala His |     |     |
| 225   | 230 | 235 |
| 240   |     |     |
| Gln Asp Lys Trp Ala Glu Lys Pro Ala Phe Gly Thr Pro Leu Glu Glu |     |     |
| 245   | 250 | 255 |
|   |     |     |
| His Leu Lys Arg Ser Gly Arg Glu Ile Ala Leu Pro Ile Glu Ala Cys |     |     |
| 260   | 265 | 270 |
|   |     |     |
| Val Met Leu Leu Leu Glu Thr Gly Met Lys Glu Glu Gly Leu Phe Arg |     |     |
| 275   | 280 | 285 |
|   |     |     |
| Ile Gly Ala Gly Ala Ser Lys Leu Lys Lys Leu Lys Ala Ala Leu Asp |     |     |
| 290   | 295 | 300 |
|   |     |     |
| Cys Ser Thr Ser His Leu Asp Glu Phe Tyr Ser Asp Pro His Ala Val |     |     |
| 305   | 310 | 315 |
| 320   |     |     |
| Ala Gly Ala Leu Lys Ser Tyr Leu Arg Glu Leu Pro Glu Pro Leu Met |     |     |
| 325   | 330 | 335 |
|   |     |     |
| Thr Phe Asn Leu Tyr Glu Glu Trp Thr Gln Val Ala Ser Val Gln Asp |     |     |
| 340   | 345 | 350 |

54/268

Gln Asp Lys Lys Leu Gln Asp Leu Trp Arg Thr Cys Gln Lys Leu Pro

355

360

365

Pro Gln Asn Phe Val Asn Phe Arg Tyr Leu Ile Lys Phe Leu Ala Lys

370

375

380

Leu Ala Gln Thr Ser Asp Val Asn Lys Met Thr Pro Ser Asn Ile Ala

385

390

395

400

Ile Val Leu Ala Pro Asn Leu Leu Trp Ala Arg Asn Glu Gly Thr Leu

405

410

415

Ala Glu Met Ala Ala Ala Thr Ser Val His Val Val Ala Val Ile Glu

420

425

430

Pro Ile Ile Gln His Ala Asp Trp Phe Phe Pro Glu Glu Val Glu Phe

435

440

445

Asn Val Ser Glu Ala Phe Val Pro Leu Thr Thr Pro Ser Ser Asn His

450

455

460

Ser Phe His Thr Gly Asn Asp Ser Asp Ser Gly Thr Leu Glu Arg Lys

465

470

475

480

Arg Pro Ala Ser Met Ala Val Met Glu Gly Asp Leu Val Lys Lys Glu

485

490

495



55/268

Ser Pro Pro Lys Pro Lys Asp Pro Val Ser Ala Ala Val Pro Ala Pro

500

505

510

Gly Arg Asn Asn Ser Gln Ile Ala Ser Gly Gln Asn Gln Pro Gln Ala

515

520

525

Ala Ala Gly Ser His Gln Leu Ser Met Gly Gln Pro His Asn Ala Ala

530

535

540

Gly Pro Ser Pro His Thr Leu Arg Arg Ala Val Lys Lys Pro Ala Pro

545

550

555

560

Ala Pro Pro Lys Pro Gly Asn Pro Pro Pro Gly His Pro Gly Gly Gln

565

570

575

Ser Ser Ser Gly Thr Ser Gln His Pro Pro Ser Leu Ser Pro Lys Pro

580

585

590

Pro Thr Arg Ser Pro Ser Pro Pro Thr Gln His Thr Gly Gln Pro Pro

595

600

605

Gly Gln Pro Ser Ala Pro Ser Gln Leu Ser Ala Pro Arg Arg Tyr Ser

610

615

620

Ser Ser Leu Ser Pro Ile Gln Ala Pro Asn His Pro Pro Pro Gln Pro

56/268

625                      630                      635                      640

Pro Thr Gln Ala Thr Pro Leu Met His Thr Lys Pro Asn Ser Gln Gly

645                      650                      655

Pro Pro Asn Pro Met Ala Leu Pro Ser Glu His Gly Leu Glu Gln Pro

660                      665                      670

Ser His Thr Pro Pro Gln Thr Pro Thr Pro Pro Ser Thr Pro Pro Leu

675                      680                      685

Gly Lys Gln Asn Pro Ser Leu Pro Ala Pro Gln Thr Leu Ala Gly Gly

690                      695                      700

Asn Pro Glu Thr Ala Gln Pro His Ala Gly Thr Leu Pro Arg Pro Arg

705                      710                      715                      720

Pro Val Pro Lys Pro Arg Asn Arg Pro Ser Val Pro Pro Pro Pro Gln

725                      730                      735

Pro Pro Gly Val His Ser Ala Gly Asp Ser Ser Leu Thr Asn Thr Ala

740                      745                      750

Pro Thr Ala Ser Lys Ile Val Thr Asp Ser Asn Ser Arg Val Ser Glu

755                      760                      765

57/268

Pro His Arg Ser Ile Phe Pro Glu Val His Ser Asp Ser Ala Ser Lys

770

775

780

Asp Val Pro Gly Arg Ile Leu Leu Asp Ile Asp Asn Asp Thr Glu Ser

785

790

795

800

Thr Ala Leu

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 2224

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (215)..(1576)

&lt;400&gt; 11

attctccggg ctgcggaggg taaagagcgg gctcgggccg aggctggagg gctgggtggg 60

gccagagcgg cgcttcgggg gcccgcgag gacgaggag ggagagaatc tgaggagctg 120

ggttgccatt aggggactcc tgaggctcta tctccaggct gcggtgactg cactttccct 180

58/268

ggagtggaag ctgctggaag gcggaccggc cgcc atg tcc acg ttc agg cag gag 235

Met Ser Thr Phe Arg Gln Glu

1

5

gac gtg gag gac cat tat gag atg ggg gag gag ctg ggc agc ggc cag 283

Asp Val Glu Asp His Tyr Glu Met Gly Glu Glu Leu Gly Ser Gly Gln

10

15

20

ttt gcg atc gtg cgg aag tgc cgg cag aag ggc acg ggc aag gag tac 331

Phe Ala Ile Val Arg Lys Cys Arg Gln Lys Gly Thr Gly Lys Glu Tyr

25

30

35

gca gcc aag ttc atc aag aag cgc cgc ctg tca tcc agc cgg cgt ggg 379

Ala Ala Lys Phe Ile Lys Lys Arg Arg Leu Ser Ser Ser Arg Arg Gly

40

45

50

55

gtg agc cgg gag gag atc gag cgg gag gtg aac atc ctg cgg gag atc 427

Val Ser Arg Glu Glu Ile Glu Arg Glu Val Asn Ile Leu Arg Glu Ile

60

65

70

cgg cac ccc aac atc atc acc ctg cac gac atc ttc gag aac aag acg 475

Arg His Pro Asn Ile Ile Thr Leu His Asp Ile Phe Glu Asn Lys Thr

75

80

85

gac gtg gtc ctc atc ctg gag ctg gtc tct ggc ggg gag ctc ttt gac 523

Asp Val Val Leu Ile Leu Glu Leu Val Ser Gly Gly Glu Leu Phe Asp

59/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 90  | 95  | 100 |     |
| ttc ctg gcg gag aag gag tcg ctg acg gag gac gag gcc acc cag ttc | 571 |     |     |
| Phe Leu Ala Glu Lys Glu Ser Leu Thr Glu Asp Glu Ala Thr Gln Phe |     |     |     |
| 105   | 110 | 115 |     |
| ctc aag cag atc ctg gac ggc gtt cac tac ctg cac tct aag cgc atc | 619 |     |     |
| Leu Lys Gln Ile Leu Asp Gly Val His Tyr Leu His Ser Lys Arg Ile |     |     |     |
| 120   | 125 | 130 | 135 |
| gca cac ttt gac ctg aag ccg gaa aac atc atg ctg ctg gac aag aac | 667 |     |     |
| Ala His Phe Asp Leu Lys Pro Glu Asn Ile Met Leu Leu Asp Lys Asn |     |     |     |
| 140   | 145 | 150 |     |
| gtg ccc aac cca cga atc aag ctc atc gac ttc ggc atc gcg cac aag | 715 |     |     |
| Val Pro Asn Pro Arg Ile Lys Leu Ile Asp Phe Gly Ile Ala His Lys |     |     |     |
| 155   | 160 | 165 |     |
| atc gag gcg ggg aac gag ttc aag aac atc ttc ggc acc ccg gag ttt | 763 |     |     |
| Ile Glu Ala Gly Asn Glu Phe Lys Asn Ile Phe Gly Thr Pro Glu Phe |     |     |     |
| 170   | 175 | 180 |     |
| gtg gcc cca gag att gtg aac tat gag ccg ctg ggc ctg gag gcg gac | 811 |     |     |
| Val Ala Pro Glu Ile Val Asn Tyr Glu Pro Leu Gly Leu Glu Ala Asp |     |     |     |
| 185   | 190 | 195 |     |

60/268

|  |      |
|--|------|
| atg tgg agc atc ggt gtc atc acc tat atc ctc ctg agc ggt gca tcc  | 859  |
| Met Trp Ser Ile Gly Val Ile Thr Tyr Ile Leu Leu Ser Gly Ala Ser  |      |
| 200                                      205                                      210                                      215 |      |
|  |      |
| cgc ttc ctg ggc gag acc aag cag gag acg ctc acc aac atc tca gcc  | 907  |
| Pro Phe Leu Gly Glu Thr Lys Gln Glu Thr Leu Thr Asn Ile Ser Ala  |      |
| 220                                      225                                      230  |      |
|  |      |
| gtg aac tac gac ttc gac gag gag tac ttc agc aac acc ggc gag ctg  | 955  |
| Val Asn Tyr Asp Phe Asp Glu Glu Tyr Phe Ser Asn Thr Gly Glu Leu  |      |
| 235                                      240                                      245  |      |
|  |      |
| gcc aag gac ttc att cgc cgg ctg ctc gtc aaa gat ccc aag cgg aga  | 1003 |
| Ala Lys Asp Phe Ile Arg Arg Leu Leu Val Lys Asp Pro Lys Arg Arg  |      |
| 250                                      255                                      260  |      |
|  |      |
| atg acc att gcc cag agc ctg gaa cat tcc tgg att aag gcg atc cgg  | 1051 |
| Met Thr Ile Ala Gln Ser Leu Glu His Ser Trp Ile Lys Ala Ile Arg  |      |
| 265                                      270                                      275  |      |
|  |      |
| cgg cgg aac gtg cgt ggt gag gac agc ggc cgc aag ccc gag cgg cgg  | 1099 |
| Arg Arg Asn Val Arg Gly Glu Asp Ser Gly Arg Lys Pro Glu Arg Arg  |      |
| 280                                      285                                      290                                      295 |      |
|  |      |
| cgc ctg aag acc acg cgt ctg aag gag tac acc atc aag tcg cac tcc  | 1147 |
| Arg Leu Lys Thr Thr Arg Leu Lys Glu Tyr Thr Ile Lys Ser His Ser  |      |

61/268

|   |     |     |      |
|---|-----|-----|------|
| 300   | 305 | 310 |      |
| agc ctg ccg ccc aac aac agc tac gcc gac ttc gag cgc ttc tcc aag |     |     | 1195 |
| Ser Leu Pro Pro Asn Asn Ser Tyr Ala Asp Phe Glu Arg Phe Ser Lys |     |     |      |
| 315   | 320 | 325 |      |
| gtg ctg gag gag gcg gcg gcc gcc gag gag ggc ctg cgc gag ctg cag |     |     | 1243 |
| Val Leu Glu Glu Ala Ala Ala Ala Glu Glu Gly Leu Arg Glu Leu Gln |     |     |      |
| 330   | 335 | 340 |      |
| cgc agc cgg cgg ctc tgc cac gag gac gtg gag gcg ctg gcc gcc atc |     |     | 1291 |
| Arg Ser Arg Arg Leu Cys His Glu Asp Val Glu Ala Leu Ala Ala Ile |     |     |      |
| 345   | 350 | 355 |      |
| tac gag gag aag gag gcc tgg tac cgc gag gag agc gac agc ctg ggc |     |     | 1339 |
| Tyr Glu Glu Lys Glu Ala Trp Tyr Arg Glu Glu Ser Asp Ser Leu Gly |     |     |      |
| 360   | 365 | 370 | 375  |
| cag gac ctg cgg agg cta cgg cag gag ctg ctc aag acc gag gcg ctc |     |     | 1387 |
| Gln Asp Leu Arg Arg Leu Arg Gln Glu Leu Leu Lys Thr Glu Ala Leu |     |     |      |
| 380   | 385 | 390 |      |
| aag cgg cag gcg cag gag gag gcc aag ggc gcg ctg ctg ggg acc agc |     |     | 1435 |
| Lys Arg Gln Ala Gln Glu Glu Ala Lys Gly Ala Leu Leu Gly Thr Ser |     |     |      |
| 395   | 400 | 405 |      |

62/268

ggc ctc aag cgc cgc ttc agc cgc ctg gag aac cgc tac gag gcg ctg 1483

Gly Leu Lys Arg Arg Phe Ser Arg Leu Glu Asn Arg Tyr Glu Ala Leu

410

415

420

gcc aag caa gta gcc tcc gag atg cgc ttc gtg cag gac ctc gtg cgc 1531

Ala Lys Gln Val Ala Ser Glu Met Arg Phe Val Gln Asp Leu Val Arg

425

430

435

gcc ctg gag cag gag aag ctg cag ggc gtg gag tgc ggg ctg cgc 1576

Ala Leu Glu Gln Glu Lys Leu Gln Gly Val Glu Cys Gly Leu Arg

440

445

450

taggcgcagt ggggtgggcc aggccccagg acagccggag ctgggcctgg ggtgggggcg 1636

cttcctgtgg acgtgcgcc tccatcgcc cgggtgcctg tccttgccca gcgccaccag 1696

gctggaggcg gagtgggagg agctggagcc aggcccgtaa gttcgcaggc aggggtgggt 1756

gtgggacggg gctgcttctc tacacagcct ccacgtggc cttcaccttc acccctgcat 1816

cgtcggtgac cctgggaccc tccaggcagc gtggcctgtg gcaccgtgag ggttgggacc 1876

caccgaggcg cagaggcggc ccgaatgcag ccctggttca ggcccggagg agggtttgcg 1936

ggtagtgtgca cggacaattc ggcgggggtgc tgctgtttgc tgccattagc ccaggaggag 1996



63/268

gtcgtgggac ggggagggtg ggatggacgg cggacaggca gtccccacgc tgctgggtgg 2056

cgccgggctt ggtggggtct tccactgtgt gcccttctcg ccgaggccgg tccccgggt 2116

gtgggggtgcc ctgctgcgga ctctccgcg agcccatcg tcgcgctgt ggacgcctag 2176

gcaagagcgg ccctctgcag ccaagagaaa taaaatactg gcttccag 2224

<210> 12

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ser Thr Phe Arg Gln Glu Asp Val Glu Asp His Tyr Glu Met Gly

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gly Ser Gly Gln Phe Ala Ile Val Arg Lys Cys Arg Gln

20 25 30

Lys Gly Thr Gly Lys Glu Tyr Ala Ala Lys Phe Ile Lys Lys Arg Arg

35 40 45

Leu Ser Ser Ser Arg Arg Gly Val Ser Arg Glu Glu Ile Glu Arg Glu

50 55 60

64/268

Val Asn Ile Leu Arg Glu Ile Arg His Pro Asn Ile Ile Thr Leu His

65 70 75 80

Asp Ile Phe Glu Asn Lys Thr Asp Val Val Leu Ile Leu Glu Leu Val

85 90 95

Ser Gly Gly Glu Leu Phe Asp Phe Leu Ala Glu Lys Glu Ser Leu Thr

100 105 110

Glu Asp Glu Ala Thr Gln Phe Leu Lys Gln Ile Leu Asp Gly Val His

115 120 125

Tyr Leu His Ser Lys Arg Ile Ala His Phe Asp Leu Lys Pro Glu Asn

130 135 140

Ile Met Leu Leu Asp Lys Asn Val Pro Asn Pro Arg Ile Lys Leu Ile

145 150 155 160

Asp Phe Gly Ile Ala His Lys Ile Glu Ala Gly Asn Glu Phe Lys Asn

165 170 175

Ile Phe Gly Thr Pro Glu Phe Val Ala Pro Glu Ile Val Asn Tyr Glu

180 185 190

Pro Leu Gly Leu Glu Ala Asp Met Trp Ser Ile Gly Val Ile Thr Tyr

65/268

|   |     |         |
|---|-----|---------|
| 195   | 200 | 205     |
| Ile Leu Leu Ser Gly Ala Ser Pro Phe Leu Gly Glu Thr Lys Gln Glu |     |         |
| 210   | 215 | 220     |
| Thr Leu Thr Asn Ile Ser Ala Val Asn Tyr Asp Phe Asp Glu Glu Tyr |     |         |
| 225   | 230 | 235 240 |
| Phe Ser Asn Thr Gly Glu Leu Ala Lys Asp Phe Ile Arg Arg Leu Leu |     |         |
| 245   | 250 | 255     |
| Val Lys Asp Pro Lys Arg Arg Met Thr Ile Ala Gln Ser Leu Glu His |     |         |
| 260   | 265 | 270     |
| Ser Trp Ile Lys Ala Ile Arg Arg Arg Asn Val Arg Gly Glu Asp Ser |     |         |
| 275   | 280 | 285     |
| Gly Arg Lys Pro Glu Arg Arg Arg Leu Lys Thr Thr Arg Leu Lys Glu |     |         |
| 290   | 295 | 300     |
| Tyr Thr Ile Lys Ser His Ser Ser Leu Pro Pro Asn Asn Ser Tyr Ala |     |         |
| 305   | 310 | 315 320 |
| Asp Phe Glu Arg Phe Ser Lys Val Leu Glu Glu Ala Ala Ala Ala Glu |     |         |
| 325   | 330 | 335     |

66/268

Glu Gly Leu Arg Glu Leu Gln Arg Ser Arg Arg Leu Cys His Glu Asp

340

345

350

Val Glu Ala Leu Ala Ala Ile Tyr Glu Glu Lys Glu Ala Trp Tyr Arg

355

360

365

Glu Glu Ser Asp Ser Leu Gly Gln Asp Leu Arg Arg Leu Arg Gln Glu

370

375

380

Leu Leu Lys Thr Glu Ala Leu Lys Arg Gln Ala Gln Glu Glu Ala Lys

385

390

395

400

Gly Ala Leu Leu Gly Thr Ser Gly Leu Lys Arg Arg Phe Ser Arg Leu

405

410

415

Glu Asn Arg Tyr Glu Ala Leu Ala Lys Gln Val Ala Ser Glu Met Arg

420

425

430

Phe Val Gln Asp Leu Val Arg Ala Leu Glu Gln Glu Lys Leu Gln Gly

435

440

445

Val Glu Cys Gly Leu Arg

450

67/268

&lt;211&gt; 2778

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (773)..(2179)

&lt;400&gt; 13

acaagtggac cggggtgttg ggtgctagtc ggcaccagag gcaagggtgc gaggaccacg 60

gccggctcgg acgtgtgacc gcgcctaggg ggtggcagcg ggcagtgcgg ggcggcaagg 120

cgaccatgga gcttttgagg actatcacct accagccagc cgccagcacc aaaatgtgcg 180

agcaggcgct gggcaagggt tgcggagcgg actcgaagaa gaagcggccg ccgcagcccc 240

ccgaggaatc gcagccacct cagtcccagg cgcaagtgcc cccggcggcc cctcaccacc 300

atcaccacca ttgcactcg gggccggaga tctcgcggat tctcgtcgac cccacgactg 360

ggaagcgcta ctaccggggc aaagtgtctg gaaagggtgg ctttgcaaaa tgttacgaga 420

tgacagattt gacaaataac aaagtctacg ccgcaaaaat tattcctcac agcagagtag 480

ctaaacctca tcaaaggga aagattgaca aagaaataga gcttcacaga attcttcac 540

68/268

ataagcatgt agtgcagttt taccactact tcgaggacaa agaaaacatt tacattctct 600

tggaatactg cagtagaagg tcaatggctc atattttgaa agcaagaaag gtgttgacag 660

agccagaagt tcgatactac ctcaggcaga ttgtgtctgg actgaatacc ttcatgaaca 720

agaaatcttg cacagagatc tcaaactagg gaactttttt attaataag cc atg gaa 778

Met Glu

1

cta aaa gtt ggg gac ttc ggt ctg gca gcc agg cta gaa ccc ttg gaa 826

Leu Lys Val Gly Asp Phe Gly Leu Ala Ala Arg Leu Glu Pro Leu Glu

5

10

15

cac aga agg aga acg ata tgt ggt acc cca aat tat ctc tct cct gaa 874

His Arg Arg Arg Thr Ile Cys Gly Thr Pro Asn Tyr Leu Ser Pro Glu

20

25

30

gtc ctc aac aaa caa gga cat ggc tgt gaa tca gac att tgg gcc ctg 922

Val Leu Asn Lys Gln Gly His Gly Cys Glu Ser Asp Ile Trp Ala Leu

35

40

45

50

ggc tgt gta atg tat aca atg tta cta ggg agg ccc cca ttt gaa act 970

Gly Cys Val Met Tyr Thr Met Leu Leu Gly Arg Pro Pro Phe Glu Thr

55

60

65

69/268

aca aat ctc aaa gaa act tat agg tgc ata agg gaa gca agg tat aca 1018  
 Thr Asn Leu Lys Glu Thr Tyr Arg Cys Ile Arg Glu Ala Arg Tyr Thr  
                     70                    75                    80

atg ccg tcc tca ttg ctg gct cct gcc aag cac tta att gct agt atg 1066  
 Met Pro Ser Ser Leu Leu Ala Pro Ala Lys His Leu Ile Ala Ser Met  
                     85                    90                    95

ttg tcc aaa aac cca gag gat cgt ccc agt ttg gat gac atc att cga 1114  
 Leu Ser Lys Asn Pro Glu Asp Arg Pro Ser Leu Asp Asp Ile Ile Arg  
                     100                    105                    110

cat gac ttt ttt ttg cag ggc ttc act ccg gac aga ctg tct tct agc 1162  
 His Asp Phe Phe Leu Gln Gly Phe Thr Pro Asp Arg Leu Ser Ser Ser  
 115                    120                    125                    130

tgt tgt cat aca gtt cca gat ttc cac tta tca agc cca gct aag aat 1210  
 Cys Cys His Thr Val Pro Asp Phe His Leu Ser Ser Pro Ala Lys Asn  
                     135                    140                    145

ttc ttt aag aaa gca gct gct gct ctt ttt ggt ggc aaa aaa gac aaa 1258  
 Phe Phe Lys Lys Ala Ala Ala Ala Leu Phe Gly Gly Lys Lys Asp Lys  
                     150                    155                    160

gca aga tat att gac aca cat aat aga gtg tct aaa gaa gat gaa gac 1306

70/268

Ala Arg Tyr Ile Asp Thr His Asn Arg Val Ser Lys Glu Asp Glu Asp

165

170

175

atc tac aag ctt agg cat gat ttg aaa aag act tca ata act cag caa 1354

Ile Tyr Lys Leu Arg His Asp Leu Lys Lys Thr Ser Ile Thr Gln Gln

180

185

190

ccc agc aaa cac agg aca gat gag gag ctc cag cca cct acc acc aca 1402

Pro Ser Lys His Arg Thr Asp Glu Glu Leu Gln Pro Pro Thr Thr Thr

195

200

205

210

gtt gcc agg tct gga aca ccc gca gta gaa aac aag cag cag att ggg 1450

Val Ala Arg Ser Gly Thr Pro Ala Val Glu Asn Lys Gln Gln Ile Gly

215

220

225

gat gct att cgg atg ata gtc aga ggg act ctt ggc agc tgt agc agc 1498

Asp Ala Ile Arg Met Ile Val Arg Gly Thr Leu Gly Ser Cys Ser Ser

230

235

240

agc agt gaa tgc ctt gaa gac agt acc atg gga agt gtt gca gac aca 1546

Ser Ser Glu Cys Leu Glu Asp Ser Thr Met Gly Ser Val Ala Asp Thr

245

250

255

gtg gca agg gtt ctt cgg gga tgt ctg gaa aac atg ccg gaa gct gat 1594

Val Ala Arg Val Leu Arg Gly Cys Leu Glu Asn Met Pro Glu Ala Asp

260

265

270



71/268

tgc att ccc aaa gag cag ctg agc aca tca ttt cag tgg gtc acc aaa 1642  
 Cys Ile Pro Lys Glu Gln Leu Ser Thr Ser Phe Gln Trp Val Thr Lys  
 275 280 285 290

tgg gtt gat tac tct aac aaa tat ggc ttt ggg tac cag ctc tca gac 1690  
 Trp Val Asp Tyr Ser Asn Lys Tyr Gly Phe Gly Tyr Gln Leu Ser Asp  
 295 300 305

cac acc gtc ggt gtc ctt ttc aac aat ggt gct cac atg agc ctc ctt 1738  
 His Thr Val Gly Val Leu Phe Asn Asn Gly Ala His Met Ser Leu Leu  
 310 315 320

cca gac aaa aaa aca gtt cac tat tac gca gag ctt ggc caa tgc tca 1786  
 Pro Asp Lys Lys Thr Val His Tyr Tyr Ala Glu Leu Gly Gln Cys Ser  
 325 330 335

gtt ttc cca gca aca gat gct cct gag caa ttt att agt caa gtg acg 1834  
 Val Phe Pro Ala Thr Asp Ala Pro Glu Gln Phe Ile Ser Gln Val Thr  
 340 345 350

gtg ctg aaa tac ttt tct cat tac atg gag gag aac ctc atg gat ggt 1882  
 Val Leu Lys Tyr Phe Ser His Tyr Met Glu Glu Asn Leu Met Asp Gly  
 355 360 365 370

gga gat ctg cct agt gtt act gat att cga aga cct cgg ctc tac ctc 1930

72/268

Gly Asp Leu Pro Ser Val Thr Asp Ile Arg Arg Pro Arg Leu Tyr Leu

375

380

385

ctt cag tgg cta aaa tct gat aag gcc cta atg atg ctc ttt aat gat 1978

Leu Gln Trp Leu Lys Ser Asp Lys Ala Leu Met Met Leu Phe Asn Asp

390

395

400

ggc acc ttt cag gtg aat ttc tac cat gat cat aca aaa atc atc atc 2026

Gly Thr Phe Gln Val Asn Phe Tyr His Asp His Thr Lys Ile Ile Ile

405

410

415

tgt agc caa aat gaa gaa tac ctt ctc acc tac atc aat gag gat agg 2074

Cys Ser Gln Asn Glu Glu Tyr Leu Leu Thr Tyr Ile Asn Glu Asp Arg

420

425

430

ata tct aca act ttc agg ctg aca act ctg ctg atg tct ggc tgt tca 2122

Ile Ser Thr Thr Phe Arg Leu Thr Thr Leu Leu Met Ser Gly Cys Ser

435

440

445

450

tca gaa tta aaa aat cga atg gaa tat gcc ctg aac atg ctc tta caa 2170

Ser Glu Leu Lys Asn Arg Met Glu Tyr Ala Leu Asn Met Leu Leu Gln

455

460

465

aga tgt aac tgaaagactt ttcgaatgga ccctatggga ctcctctttt 2219

Arg Cys Asn

73/268

ccactgtgag atctacaggg aagccaaaag aatgatctag agtatgttga agaagatgga 2279

catgtggtgg tacgaaaaca attcccctgt ggcctgctgg actggttgga accagaacag 2339

gctaaggcat acagttcttg actttggaca atccaagagt gaaccagaat gcagttttcc 2399

ttgagatacc tgttttaaaa ggtttttcag acaattttgc agaaaggtgc attgattctt 2459

aaattctctc tgttgagagc atttcagcca gaggactttg gaactgtgaa tatacttcc 2519

gaaggggagg gagaaggag gaagctccca tgttgtttaa aggctgtaat tggagcagct 2579

tttggtgcg taactgtgaa ctatggccat atataatfff tttcattaa tttttgaaga 2639

tacttgtggc tggaaaagt cattccttgt taataaactt tttatttatt acagcccaaa 2699

gagcagtatt tattatcaaa atgtcttttt ttttatgttg accattttaa accgttggca 2759

ataaagagta tgaaaacgc 2778

<210> 14

<211> 469

<212> PRT

<213> Homo sapiens

74/268

&lt;400&gt; 14

Met Glu Leu Lys Val Gly Asp Phe Gly Leu Ala Ala Arg Leu Glu Pro

1 5 10 15

Leu Glu His Arg Arg Arg Thr Ile Cys Gly Thr Pro Asn Tyr Leu Ser

20 25 30

Pro Glu Val Leu Asn Lys Gln Gly His Gly Cys Glu Ser Asp Ile Trp

35 40 45

Ala Leu Gly Cys Val Met Tyr Thr Met Leu Leu Gly Arg Pro Pro Phe

50 55 60

Glu Thr Thr Asn Leu Lys Glu Thr Tyr Arg Cys Ile Arg Glu Ala Arg

65 70 75 80

Tyr Thr Met Pro Ser Ser Leu Leu Ala Pro Ala Lys His Leu Ile Ala

85 90 95

Ser Met Leu Ser Lys Asn Pro Glu Asp Arg Pro Ser Leu Asp Asp Ile

100 105 110

Ile Arg His Asp Phe Phe Leu Gln Gly Phe Thr Pro Asp Arg Leu Ser

115 120 125

Ser Ser Cys Cys His Thr Val Pro Asp Phe His Leu Ser Ser Pro Ala

75/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 130   | 135 | 140 |
| Lys Asn Phe Phe Lys Lys Ala Ala Ala Ala Leu Phe Gly Gly Lys Lys |     |     |
| 145   | 150 | 155 |
| 160   |     |     |
| Asp Lys Ala Arg Tyr Ile Asp Thr His Asn Arg Val Ser Lys Glu Asp |     |     |
| 165   | 170 | 175 |
| Glu Asp Ile Tyr Lys Leu Arg His Asp Leu Lys Lys Thr Ser Ile Thr |     |     |
| 180   | 185 | 190 |
| Gln Gln Pro Ser Lys His Arg Thr Asp Glu Glu Leu Gln Pro Pro Thr |     |     |
| 195   | 200 | 205 |
| Thr Thr Val Ala Arg Ser Gly Thr Pro Ala Val Glu Asn Lys Gln Gln |     |     |
| 210   | 215 | 220 |
| Ile Gly Asp Ala Ile Arg Met Ile Val Arg Gly Thr Leu Gly Ser Cys |     |     |
| 225   | 230 | 235 |
| 240   |     |     |
| Ser Ser Ser Ser Glu Cys Leu Glu Asp Ser Thr Met Gly Ser Val Ala |     |     |
| 245   | 250 | 255 |
| Asp Thr Val Ala Arg Val Leu Arg Gly Cys Leu Glu Asn Met Pro Glu |     |     |
| 260   | 265 | 270 |

76/268

Ala Asp Cys Ile Pro Lys Glu Gln Leu Ser Thr Ser Phe Gln Trp Val

275

280

285

Thr Lys Trp Val Asp Tyr Ser Asn Lys Tyr Gly Phe Gly Tyr Gln Leu

290

295

300

Ser Asp His Thr Val Gly Val Leu Phe Asn Asn Gly Ala His Met Ser

305

310

315

320

Leu Leu Pro Asp Lys Lys Thr Val His Tyr Tyr Ala Glu Leu Gly Gln

325

330

335

Cys Ser Val Phe Pro Ala Thr Asp Ala Pro Glu Gln Phe Ile Ser Gln

340

345

350

Val Thr Val Leu Lys Tyr Phe Ser His Tyr Met Glu Glu Asn Leu Met

355

360

365

Asp Gly Gly Asp Leu Pro Ser Val Thr Asp Ile Arg Arg Pro Arg Leu

370

375

380

Tyr Leu Leu Gln Trp Leu Lys Ser Asp Lys Ala Leu Met Met Leu Phe

385

390

395

400

Asn Asp Gly Thr Phe Gln Val Asn Phe Tyr His Asp His Thr Lys Ile

405

410

415

77/268

Ile Ile Cys Ser Gln Asn Glu Glu Tyr Leu Leu Thr Tyr Ile Asn Glu

420

425

430

Asp Arg Ile Ser Thr Thr Phe Arg Leu Thr Thr Leu Leu Met Ser Gly

435

440

445

Cys Ser Ser Glu Leu Lys Asn Arg Met Glu Tyr Ala Leu Asn Met Leu

450

455

460

Leu Gln Arg Cys Asn

465

&lt;210&gt; 15

&lt;211&gt; 2574

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (23)..(2290)

&lt;400&gt; 15

attcttgcatt agcagtgatga aa atg gtg cat gga aat atc act cct gaa aat 52

Met Val His Gly Asn Ile Thr Pro Glu Asn

78/268

|   | 1  | 5   | 10  |     |
|---|----|-----|-----|-----|
| ata att ttg aat aag agt gga gcc tgg aaa ata atg ggt ttt gat ttt |    |     |     | 100 |
| Ile Ile Leu Asn Lys Ser Gly Ala Trp Lys Ile Met Gly Phe Asp Phe |    |     |     |     |
|   | 15 | 20  | 25  |     |
| tgt gta tca tca acc aat cct tct gaa caa gag cct aaa ttt cct tgt |    |     |     | 148 |
| Cys Val Ser Ser Thr Asn Pro Ser Glu Gln Glu Pro Lys Phe Pro Cys |    |     |     |     |
|   | 30 | 35  | 40  |     |
| aaa gaa tgg gac cca aat tta cct tca ttg tgt ctt cca aat cct gaa |    |     |     | 196 |
| Lys Glu Trp Asp Pro Asn Leu Pro Ser Leu Cys Leu Pro Asn Pro Glu |    |     |     |     |
|   | 45 | 50  | 55  |     |
| tat ttg gct cct gaa tac ata ctt tct gtg agc tgt gaa aca gcc agt |    |     |     | 244 |
| Tyr Leu Ala Pro Glu Tyr Ile Leu Ser Val Ser Cys Glu Thr Ala Ser |    |     |     |     |
|   | 60 | 65  | 70  |     |
| gat atg tat tct tta gga act gtt atg tat gct gta ttt aat aaa ggg |    |     |     | 292 |
| Asp Met Tyr Ser Leu Gly Thr Val Met Tyr Ala Val Phe Asn Lys Gly |    |     |     |     |
|   | 75 | 80  | 85  | 90  |
| aaa cct ata ttt gaa gtc aac aag caa gat att tac aag agt ttc agt |    |     |     | 340 |
| Lys Pro Ile Phe Glu Val Asn Lys Gln Asp Ile Tyr Lys Ser Phe Ser |    |     |     |     |
|   | 95 | 100 | 105 |     |



79/268

agg cag ttg gat cag ttg agt cgt tta gga tct agt tca ctt aca aat 388

Arg Gln Leu Asp Gln Leu Ser Arg Leu Gly Ser Ser Ser Leu Thr Asn

110

115

120

ata cct gag gaa gtt cgt gaa cat gta aag cta ctg tta aat gta act 436

Ile Pro Glu Glu Val Arg Glu His Val Lys Leu Leu Leu Asn Val Thr

125

130

135

ccg act gta aga cca gac gca gat caa atg aca aag att ccc ttc ttt 484

Pro Thr Val Arg Pro Asp Ala Asp Gln Met Thr Lys Ile Pro Phe Phe

140

145

150

gat gat gtt ggt gca gta aca ctg caa tat ttt gat acc tta ttc caa 532

Asp Asp Val Gly Ala Val Thr Leu Gln Tyr Phe Asp Thr Leu Phe Gln

155

160

165

170

aga gat aat ctt cag aaa tca cag ttt ttc aaa gga ctg cta aag gtt 580

Arg Asp Asn Leu Gln Lys Ser Gln Phe Phe Lys Gly Leu Leu Lys Val

175

180

185

cta cca aaa ctg ccc aag cgt gtc att gtg cag aga att ttg cct tgt 628

Leu Pro Lys Leu Pro Lys Arg Val Ile Val Gln Arg Ile Leu Pro Cys

190

195

200

ttg act tca gaa ttt gta aac cct gac atg gta cct ttt gtt ttg ccc 676

Leu Thr Ser Glu Phe Val Asn Pro Asp Met Val Pro Phe Val Leu Pro

80/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 205   | 210 | 215 |     |
| aat gtt cta ctt att gct gag gaa tgc acc aaa gaa gaa tat gtc aaa 724 |     |     |     |
| Asn Val Leu Leu Ile Ala Glu Glu Cys Thr Lys Glu Glu Tyr Val Lys     |     |     |     |
| 220   | 225 | 230 |     |
| tta att ctt cct gaa ctt ggc cct gtg ttt aag cag cag gag cca atc 772 |     |     |     |
| Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gly Pro Val Phe Lys Gln Gln Glu Pro Ile     |     |     |     |
| 235   | 240 | 245 | 250 |
| cag att ttg tta att ttc cta caa aaa atg gat ttg cta cta acc aaa 820 |     |     |     |
| Gln Ile Leu Leu Ile Phe Leu Gln Lys Met Asp Leu Leu Leu Thr Lys     |     |     |     |
|   | 255 | 260 | 265 |
| acc cct cct gat gag ata aag aac agt gtt cta ccc atg gtt tac aga 868 |     |     |     |
| Thr Pro Pro Asp Glu Ile Lys Asn Ser Val Leu Pro Met Val Tyr Arg     |     |     |     |
| 270   | 275 | 280 |     |
| gca cta gaa gct cct tcc att cag atc cag gag ctg tgt cta aac atc 916 |     |     |     |
| Ala Leu Glu Ala Pro Ser Ile Gln Ile Gln Glu Leu Cys Leu Asn Ile     |     |     |     |
| 285   | 290 | 295 |     |
| att cca acc ttt gca aat ctt ata gac tac cca tcc atg aaa aac gct 964 |     |     |     |
| Ile Pro Thr Phe Ala Asn Leu Ile Asp Tyr Pro Ser Met Lys Asn Ala     |     |     |     |
| 300   | 305 | 310 |     |

81/268

ttg ata cca aga att aaa aat gct tgt cta caa aca tct tcc ctt gcg 1012

Leu Ile Pro Arg Ile Lys Asn Ala Cys Leu Gln Thr Ser Ser Leu Ala

315 320 325 330

gtt cgt gta aat tca tta gtg tgc tta gga aag att ttg gaa tac ttg 1060

Val Arg Val Asn Ser Leu Val Cys Leu Gly Lys Ile Leu Glu Tyr Leu

335 340 345

gat aag tgg ttt gta ctt gat gat atc cta ccc ttc tta caa caa att 1108

Asp Lys Trp Phe Val Leu Asp Asp Ile Leu Pro Phe Leu Gln Gln Ile

350 355 360

cca tcc aag gaa cct gcg gtc ctc atg gga att tta ggt att tac aaa 1156

Pro Ser Lys Glu Pro Ala Val Leu Met Gly Ile Leu Gly Ile Tyr Lys

365 370 375

tgt act ttt act cat aag aag ttg gga atc acc aaa gag cag ctg gcc 1204

Cys Thr Phe Thr His Lys Lys Leu Gly Ile Thr Lys Glu Gln Leu Ala

380 385 390

gga aaa gtg ttg cct cat ctt att ccc ctg agt att gaa aac aat ctt 1252

Gly Lys Val Leu Pro His Leu Ile Pro Leu Ser Ile Glu Asn Asn Leu

395 400 405 410

aat ctt aat cag ttc aat tct ttc att tcc gtc ata aaa gaa atg ctt 1300

Asn Leu Asn Gln Phe Asn Ser Phe Ile Ser Val Ile Lys Glu Met Leu

82/268

|  |     |     |     |
|--|-----|-----|-----|
| 415  | 420 | 425 |     |
| aat aga ttg gag tct gaa cat aag act aaa ctg gag caa ctt cat ata 1348 |     |     |     |
| Asn Arg Leu Glu Ser Glu His Lys Thr Lys Leu Glu Gln Leu His Ile      |     |     |     |
| 430  | 435 | 440 |     |
| atg caa gaa cag cag aaa tct ttg gat ata gga aat caa atg aat gtt 1396 |     |     |     |
| Met Gln Glu Gln Gln Lys Ser Leu Asp Ile Gly Asn Gln Met Asn Val      |     |     |     |
| 445  | 450 | 455 |     |
| tct gag gag atg aaa gtt aca aat att ggg aat cag caa att gac aaa 1444 |     |     |     |
| Ser Glu Glu Met Lys Val Thr Asn Ile Gly Asn Gln Gln Ile Asp Lys      |     |     |     |
| 460  | 465 | 470 |     |
| gtt ttt aac aac att gga gca gac ctt ctg act ggc agt gag tcc gaa 1492 |     |     |     |
| Val Phe Asn Asn Ile Gly Ala Asp Leu Leu Thr Gly Ser Glu Ser Glu      |     |     |     |
| 475  | 480 | 485 | 490 |
| aat aaa gag gac ggg tta cag aat aaa cat aaa aga gca tca ctt aca 1540 |     |     |     |
| Asn Lys Glu Asp Gly Leu Gln Asn Lys His Lys Arg Ala Ser Leu Thr      |     |     |     |
| 495  | 500 | 505 |     |
| ctt gaa gaa aaa caa aaa tta gca aaa gaa caa gag cag gca cag aag 1588 |     |     |     |
| Leu Glu Glu Lys Gln Lys Leu Ala Lys Glu Gln Glu Gln Ala Gln Lys      |     |     |     |
| 510  | 515 | 520 |     |

83/268

ctg aaa agc cag cag cct ctt aaa ccc caa gtg cac aca cct gtt gct 1636

Leu Lys Ser Gln Gln Pro Leu Lys Pro Gln Val His Thr Pro Val Ala

525

530

535

act gtt aaa cag act aag gac ttg aca gac aca ctg atg gat aat atg 1684

Thr Val Lys Gln Thr Lys Asp Leu Thr Asp Thr Leu Met Asp Asn Met

540

545

550

tca tcc ttg acc agc ctt tct gtt agt acc cct aaa tct tct gct tca 1732

Ser Ser Leu Thr Ser Leu Ser Val Ser Thr Pro Lys Ser Ser Ala Ser

555

560

565

570

agt act ttc act tct gtt cct tcc atg ggc att ggt atg atg ttt tct 1780

Ser Thr Phe Thr Ser Val Pro Ser Met Gly Ile Gly Met Met Phe Ser

575

580

585

aca cca act gat aat aca aag aga aat ttg aca aat ggc cta aat gcc 1828

Thr Pro Thr Asp Asn Thr Lys Arg Asn Leu Thr Asn Gly Leu Asn Ala

590

595

600

aat atg ggc ttt cag act tca gga ttc aac atg ccc gtt aat aca aac 1876

Asn Met Gly Phe Gln Thr Ser Gly Phe Asn Met Pro Val Asn Thr Asn

605

610

615

cag aac ttc tac agt agt cca agc aca gtt gga gtg acc aag atg act 1924

Gln Asn Phe Tyr Ser Ser Pro Ser Thr Val Gly Val Thr Lys Met Thr

84/268

|   |      |     |     |
|---|------|-----|-----|
| 620   | 625  | 630 |     |
| ctg gga aca cct ccc act ttg cca aac ttc aat gct ttg agt gtt cct | 1972 |     |     |
| Leu Gly Thr Pro Pro Thr Leu Pro Asn Phe Asn Ala Leu Ser Val Pro |      |     |     |
| 635   | 640  | 645 | 650 |
| cct gct ggt gca aag cag acc caa caa aga ccc aca gat atg tct gcc | 2020 |     |     |
| Pro Ala Gly Ala Lys Gln Thr Gln Gln Arg Pro Thr Asp Met Ser Ala |      |     |     |
|   | 655  | 660 | 665 |
| ctt aat aat ctc ttt ggc cct cag aaa ccc aaa gtt agc atg aac cag | 2068 |     |     |
| Leu Asn Asn Leu Phe Gly Pro Gln Lys Pro Lys Val Ser Met Asn Gln |      |     |     |
|   | 670  | 675 | 680 |
| tta tca caa cag aaa cca aat cag tgg ctt aat cag ttt gta cct cct | 2116 |     |     |
| Leu Ser Gln Gln Lys Pro Asn Gln Trp Leu Asn Gln Phe Val Pro Pro |      |     |     |
|   | 685  | 690 | 695 |
| caa ggt tct cca act atg ggc agt tca gta atg ggg aca cag atg aac | 2164 |     |     |
| Gln Gly Ser Pro Thr Met Gly Ser Ser Val Met Gly Thr Gln Met Asn |      |     |     |
|   | 700  | 705 | 710 |
| gtg ata gga caa tct gct ttt ggt atg cag ggt aat cct ttc ttt aac | 2212 |     |     |
| Val Ile Gly Gln Ser Ala Phe Gly Met Gln Gly Asn Pro Phe Phe Asn |      |     |     |
|   | 715  | 720 | 725 |
|   |      |     | 730 |

85/268

cca cag aac ttt gca cag cca cca act act atg acc aat agc agt tca 2260

Pro Gln Asn Phe Ala Gln Pro Pro Thr Thr Met Thr Asn Ser Ser Ser

735

740

745

gct agc aat gat tta aaa gat ctt ttt ggg tgaggtgtct tacttctatt 2310

Ala Ser Asn Asp Leu Lys Asp Leu Phe Gly

750

755

ttgaaggatt atttcagttt caatcatggg tgagctgatt tacatcttta tatagttggc 2370

ttggaggaag tactcctatg ggaaagtgaa cagttctgtg acaggaaaca tctctgtcca 2430

tgccagcata gtagttgtat ggacttctaa ccagttgagt tttttaaaagc attgaggatt 2490

ttttcctctt accaactcct cttcaggttt ttaaagcccc agcgcctata ttaaggcaca 2550

tttgaataaaa ttctattacc agtt 2574

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 756

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 16

Met Val His Gly Asn Ile Thr Pro Glu Asn Ile Ile Leu Asn Lys Ser

86/268

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Ala | Trp | Lys | Ile | Met | Gly | Phe | Asp | Phe | Cys | Val | Ser | Ser | Thr | Asn |
| 20  | 25  | 30  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ser | Glu | Gln | Glu | Pro | Lys | Phe | Pro | Cys | Lys | Glu | Trp | Asp | Pro | Asn |
| 35  | 40  | 45  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Pro | Ser | Leu | Cys | Leu | Pro | Asn | Pro | Glu | Tyr | Leu | Ala | Pro | Glu | Tyr |
| 50  | 55  | 60  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ile | Leu | Ser | Val | Ser | Cys | Glu | Thr | Ala | Ser | Asp | Met | Tyr | Ser | Leu | Gly |
| 65  | 70  | 75  | 80  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Val | Met | Tyr | Ala | Val | Phe | Asn | Lys | Gly | Lys | Pro | Ile | Phe | Glu | Val |
| 85  | 90  | 95  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Lys | Gln | Asp | Ile | Tyr | Lys | Ser | Phe | Ser | Arg | Gln | Leu | Asp | Gln | Leu |
| 100 | 105 | 110 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Arg | Leu | Gly | Ser | Ser | Ser | Leu | Thr | Asn | Ile | Pro | Glu | Glu | Val | Arg |
| 115 | 120 | 125 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | His | Val | Lys | Leu | Leu | Leu | Asn | Val | Thr | Pro | Thr | Val | Arg | Pro | Asp |
| 130 | 135 | 140 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |



87/268

Ala Asp Gln Met Thr Lys Ile Pro Phe Phe Asp Asp Val Gly Ala Val

145 150 155 160

Thr Leu Gln Tyr Phe Asp Thr Leu Phe Gln Arg Asp Asn Leu Gln Lys

165 170 175

Ser Gln Phe Phe Lys Gly Leu Leu Lys Val Leu Pro Lys Leu Pro Lys

180 185 190

Arg Val Ile Val Gln Arg Ile Leu Pro Cys Leu Thr Ser Glu Phe Val

195 200 205

Asn Pro Asp Met Val Pro Phe Val Leu Pro Asn Val Leu Leu Ile Ala

210 215 220

Glu Glu Cys Thr Lys Glu Glu Tyr Val Lys Leu Ile Leu Pro Glu Leu

225 230 235 240

Gly Pro Val Phe Lys Gln Gln Glu Pro Ile Gln Ile Leu Leu Ile Phe

245 250 255

Leu Gln Lys Met Asp Leu Leu Leu Thr Lys Thr Pro Pro Asp Glu Ile

260 265 270

Lys Asn Ser Val Leu Pro Met Val Tyr Arg Ala Leu Glu Ala Pro Ser

275 280 285

88/268

Ile Gln Ile Gln Glu Leu Cys Leu Asn Ile Ile Pro Thr Phe Ala Asn

290

295

300

Leu Ile Asp Tyr Pro Ser Met Lys Asn Ala Leu Ile Pro Arg Ile Lys

305

310

315

320

Asn Ala Cys Leu Gln Thr Ser Ser Leu Ala Val Arg Val Asn Ser Leu

325

330

335

Val Cys Leu Gly Lys Ile Leu Glu Tyr Leu Asp Lys Trp Phe Val Leu

340

345

350

Asp Asp Ile Leu Pro Phe Leu Gln Gln Ile Pro Ser Lys Glu Pro Ala

355

360

365

Val Leu Met Gly Ile Leu Gly Ile Tyr Lys Cys Thr Phe Thr His Lys

370

375

380

Lys Leu Gly Ile Thr Lys Glu Gln Leu Ala Gly Lys Val Leu Pro His

385

390

395

400

Leu Ile Pro Leu Ser Ile Glu Asn Asn Leu Asn Leu Asn Gln Phe Asn

405

410

415

Ser Phe Ile Ser Val Ile Lys Glu Met Leu Asn Arg Leu Glu Ser Glu

89/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 420   | 425 | 430 |
| His Lys Thr Lys Leu Glu Gln Leu His Ile Met Gln Glu Gln Gln Lys |     |     |
| 435   | 440 | 445 |
| Ser Leu Asp Ile Gly Asn Gln Met Asn Val Ser Glu Glu Met Lys Val |     |     |
| 450   | 455 | 460 |
| Thr Asn Ile Gly Asn Gln Gln Ile Asp Lys Val Phe Asn Asn Ile Gly |     |     |
| 465   | 470 | 475 |
|   |     | 480 |
| Ala Asp Leu Leu Thr Gly Ser Glu Ser Glu Asn Lys Glu Asp Gly Leu |     |     |
| 485   | 490 | 495 |
| Gln Asn Lys His Lys Arg Ala Ser Leu Thr Leu Glu Glu Lys Gln Lys |     |     |
| 500   | 505 | 510 |
| Leu Ala Lys Glu Gln Glu Gln Ala Gln Lys Leu Lys Ser Gln Gln Pro |     |     |
| 515   | 520 | 525 |
| Leu Lys Pro Gln Val His Thr Pro Val Ala Thr Val Lys Gln Thr Lys |     |     |
| 530   | 535 | 540 |
| Asp Leu Thr Asp Thr Leu Met Asp Asn Met Ser Ser Leu Thr Ser Leu |     |     |
| 545   | 550 | 555 |
|   |     | 560 |

90/268

Ser Val Ser Thr Pro Lys Ser Ser Ala Ser Ser Thr Phe Thr Ser Val

565

570

575

Pro Ser Met Gly Ile Gly Met Met Phe Ser Thr Pro Thr Asp Asn Thr

580

585

590

Lys Arg Asn Leu Thr Asn Gly Leu Asn Ala Asn Met Gly Phe Gln Thr

595

600

605

Ser Gly Phe Asn Met Pro Val Asn Thr Asn Gln Asn Phe Tyr Ser Ser

610

615

620

Pro Ser Thr Val Gly Val Thr Lys Met Thr Leu Gly Thr Pro Pro Thr

625

630

635

640

Leu Pro Asn Phe Asn Ala Leu Ser Val Pro Pro Ala Gly Ala Lys Gln

645

650

655

Thr Gln Gln Arg Pro Thr Asp Met Ser Ala Leu Asn Asn Leu Phe Gly

660

665

670

Pro Gln Lys Pro Lys Val Ser Met Asn Gln Leu Ser Gln Gln Lys Pro

675

680

685

Asn Gln Trp Leu Asn Gln Phe Val Pro Pro Gln Gly Ser Pro Thr Met

690

695

700

91/268

Gly Ser Ser Val Met Gly Thr Gln Met Asn Val Ile Gly Gln Ser Ala

705

710

715

720

Phe Gly Met Gln Gly Asn Pro Phe Phe Asn Pro Gln Asn Phe Ala Gln

725

730

735

Pro Pro Thr Thr Met Thr Asn Ser Ser Ser Ala Ser Asn Asp Leu Lys

740

745

750

Asp Leu Phe Gly

755

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 1074

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (67)..(690)

&lt;400&gt; 17

gcagtagcag tttgtgcacc acgtcatgag cctctacgaa aagcagctgt cccaccagtc 60

92/268

cccaga atg act gcg ctt ctc cta caa ggt tct ctg ggc act gcc cag 108

Met Thr Ala Leu Leu Leu Gln Gly Ser Leu Gly Thr Ala Gln

1

5

10

cct gag tct cgg ccc tca ccc agg gcc ctg cct cgg gtc ctg ggc ctg 156

Pro Glu Ser Arg Pro Ser Pro Arg Ala Leu Pro Arg Val Leu Gly Leu

15

20

25

30

ctc ccc gct tcc tcc cct tca gtc agc tcc ctc tgt cct ctg tca gcc 204

Leu Pro Ala Ser Ser Pro Ser Val Ser Ser Leu Cys Pro Leu Ser Ala

35

40

45

tgg cct gac ccc tac cct cca gca ttg ctc ttc cta ctg tac ata ttg 252

Trp Pro Asp Pro Tyr Pro Pro Ala Leu Leu Phe Leu Leu Tyr Ile Leu

50

55

60

ggg agt ggg ggg cag ggt cgg gaa ggg aca tgc cag gcc agg cct ggg 300

Gly Ser Gly Gly Gln Gly Arg Glu Gly Thr Cys Gln Ala Arg Pro Gly

65

70

75

gcc ccg ggg cct gac cca cac cac gca gac ccc ggg ctc cag ttt tta 348

Ala Pro Gly Pro Asp Pro His His Ala Asp Pro Gly Leu Gln Phe Leu

80

85

90

acg atg gtt cca tca ata cct gat cca gaa tgt ttc cgt gct aca ctt 396

Thr Met Val Pro Ser Ile Pro Asp Pro Glu Cys Phe Arg Ala Thr Leu

93/268

|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| 95  | 100 | 105 | 110 |     |
| tgt gtc ctg ctg caa tgt gtt ctg tct gtc cat cca tct ctg ccc tct |     |     |     | 444 |
| Cys Val Leu Leu Gln Cys Val Leu Ser Val His Pro Ser Leu Pro Ser |     |     |     |     |
|   | 115 | 120 | 125 |     |
| gta ccg gac act gtg tct cct cag cca gga agg ggt aat gag ctc cag |     |     |     | 492 |
| Val Pro Asp Thr Val Ser Pro Gln Pro Gly Arg Gly Asn Glu Leu Gln |     |     |     |     |
|   | 130 | 135 | 140 |     |
| ccc cta agc aac cgg act tgc ctg cct cgg cct cac ccg cac ttc tcc |     |     |     | 540 |
| Pro Leu Ser Asn Arg Thr Cys Leu Pro Arg Pro His Pro His Phe Ser |     |     |     |     |
|   | 145 | 150 | 155 |     |
| caa aag gca gat gac ggg gag tta ggc atg ggg agc tcc aga agg tca |     |     |     | 588 |
| Gln Lys Ala Asp Asp Gly Glu Leu Gly Met Gly Ser Ser Arg Arg Ser |     |     |     |     |
|   | 160 | 165 | 170 |     |
| cca gag agc ttt cag ctg agg gag agt tct cta ggt tgg agt ggg cat |     |     |     | 636 |
| Pro Glu Ser Phe Gln Leu Arg Glu Ser Ser Leu Gly Trp Ser Gly His |     |     |     |     |
| 175   | 180 | 185 | 190 |     |
| cac agc cag ggt ggc ctc tgg gtg tca gat gct ctc agg agg gtg ccc |     |     |     | 684 |
| His Ser Gln Gly Gly Leu Trp Val Ser Asp Ala Leu Arg Arg Val Pro |     |     |     |     |
|   | 195 | 200 | 205 |     |

94/268

agc ctg tgaggcactg gcaaggtagg gggcagatgg ggcatggaga acccagagga 740

Ser Leu

tctaggccct gttggggagg ggaggggagc tcaaggtttg ggtggggact cagcccagat 800

ctacgtgaga catttttctg tgtcactgtg ggaaagcctt cccagaagtc tctactgcgtg 860

ttgetctgcg tgtgttccca tgtccgtgcg tgtgttgaga gcccatcagg agggcatgca 920

tgactctttg gcaacatgta ttatcttgga gccacgtgtt tttattgctg actttaata 980

tttateccac ggcagacaga gacatttggt gtctttttat aattcgtcgc tggtcattga 1040

atagagcaat aaacggagca ttttgagcaa aact 1074

<210> 18

<211> 208

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Thr Ala Leu Leu Leu Gln Gly Ser Leu Gly Thr Ala Gln Pro Glu

1

5

10

15

Ser Arg Pro Ser Pro Arg Ala Leu Pro Arg Val Leu Gly Leu Leu Pro



95/268

20

25

30

Ala Ser Ser Pro Ser Val Ser Ser Leu Cys Pro Leu Ser Ala Trp Pro

35

40

45

Asp Pro Tyr Pro Pro Ala Leu Leu Phe Leu Leu Tyr Ile Leu Gly Ser

50

55

60

Gly Gly Gln Gly Arg Glu Gly Thr Cys Gln Ala Arg Pro Gly Ala Pro

65

70

75

80

Gly Pro Asp Pro His His Ala Asp Pro Gly Leu Gln Phe Leu Thr Met

85

90

95

Val Pro Ser Ile Pro Asp Pro Glu Cys Phe Arg Ala Thr Leu Cys Val

100

105

110

Leu Leu Gln Cys Val Leu Ser Val His Pro Ser Leu Pro Ser Val Pro

115

120

125

Asp Thr Val Ser Pro Gln Pro Gly Arg Gly Asn Glu Leu Gln Pro Leu

130

135

140

Ser Asn Arg Thr Cys Leu Pro Arg Pro His Pro His Phe Ser Gln Lys

145

150

155

160

96/268

Ala Asp Asp Gly Glu Leu Gly Met Gly Ser Ser Arg Arg Ser Pro Glu

165

170

175

Ser Phe Gln Leu Arg Glu Ser Ser Leu Gly Trp Ser Gly His His Ser

180

185

190

Gln Gly Gly Leu Trp Val Ser Asp Ala Leu Arg Arg Val Pro Ser Leu

195

200

205

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 1959

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1357)..(1929)

&lt;400&gt; 19

agaaaaaatg tgctgcgttc tgaaaaataa ctccttagct tggctctgatt gttttcagac 60

cttaaaatat aaacttgttt cacaagcttt aatccatgtg gatttttttt tcttagagaa 120

ccacaaaaca taaaaggagc aagtcggact gaatacctgt ttccatagtg cccacagggt 180

97/268

attcctcaca ttttctccat agaagatgct ttttcccaag gctagaacga cctccacat 240

gatgaatttg ctttttaggt ctttaattatt tcacttcttt ttagaaactt aggaagaagt 300

ggataatcct gaggtcacac aatctgtcct cccagaaatg aacaaaagtc atcacctttt 360

ctgcttgcta cacaggcaac gattccccca tcagctgccc ggaccctttg gcctggcttg 420

gtgtgcaggc ctgtctgttt gcttaaagtc agtgggttct ggtgcaggga gtgagaagtg 480

ggggaagtga aagggaagc atccgtgaga aagcgccac ggttttccct ccttgtgtgc 540

ccatggggca ccagctcatg gtctttttca gtcatcccag tttgtacaga cttagcttct 600

gaactctaag aatgccaaag ggaccgacga gactcccat cacagcgage tctgtcetta 660

catgtatttg atgtgcatca gcggaggaga aactggctt ggccctgctc cgctgagtgt 720

ctgtgaaata cctctacttt cctcaccata tccagaacaa aatgatactt gacatccttc 780

cacaaaagtc agcctaaaga agttatgta tcatatgtta aactaagctt tcaaaaacct 840

tagtgaaata gcaagtgact gctttcaagc agcagtcgac atgtaaatga aggtgttctt 900

agaattcgca ttttgccage tcagegcacc tccacaacga atgaaatgct ccgtatgatt 960

98/268

tgcacaaatg acatagacct ccccaaaagt taactggctc tccttcctca cacagttcat 1020

cataacccaa cccccaccc ccgggtcatg aaaatcacag aacttataaa cacattgaac 1080

cctagatctc aggettctg acctaccgcc agtggeccct tgctggccac cctatagggt 1140

cctccttccc tggcagcccc ccatgtggga gaaataacctg attctcccaa tctgcagtgg 1200

gagagctttg ctgaattcca tcccaaagtc aaacatgggc aagaggtgag gatttcactt 1260

ttaccctcaa gtccgatttg tctgtgattt taaactaact gtgtatgtat tgatgtttgg 1320

aagattgttt gaattttaaa gtgataatag tactta atg tta tcc agt att gtt 1374

Met Leu Ser Ser Ile Val

1

5

cat cga gac ctg aag ccg agt aac atc cac ttc acc gat ggc tac gag 1422

His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Ile His Phe Thr Asp Gly Tyr Glu

10

15

20

atc aag gag gac atc ggg gtg ggc tcc tac tca gtg tgc aag cga tgt 1470

Ile Lys Glu Asp Ile Gly Val Gly Ser Tyr Ser Val Cys Lys Arg Cys

25

30

35

gtg cat aaa gcc aca gac acc gag tat gcc gtg aag atc att gat aag 1518

Val His Lys Ala Thr Asp Thr Glu Tyr Ala Val Lys Ile Ile Asp Lys

99/268

|   |     |     |      |
|---|-----|-----|------|
| 40  | 45  | 50  |      |
| agc aag aga gac ccc tcg gaa gag att gag atc ctc ctg cgg tac ggc |     |     | 1566 |
| Ser Lys Arg Asp Pro Ser Glu Glu Ile Glu Ile Leu Leu Arg Tyr Gly |     |     |      |
| 55  | 60  | 65  | 70   |
| cag cac ccg aac atc atc acc ctc aag gat gtc tat gat gat ggc aag |     |     | 1614 |
| Gln His Pro Asn Ile Ile Thr Leu Lys Asp Val Tyr Asp Asp Gly Lys |     |     |      |
|   | 75  | 80  | 85   |
| ttt gtg tac ctg gta atg gag ctg atg cgt ggt ggg gag ctc ctg gac |     |     | 1662 |
| Phe Val Tyr Leu Val Met Glu Leu Met Arg Gly Gly Glu Leu Leu Asp |     |     |      |
| 90  | 95  | 100 |      |
| cgc atc ctc cgg cag aga tac ttc tcg gag cgc gaa gcc agt gac gcc |     |     | 1710 |
| Arg Ile Leu Arg Gln Arg Tyr Phe Ser Glu Arg Glu Ala Ser Asp Ala |     |     |      |
| 105   | 110 | 115 |      |
| ctg tgc acc atc acc aag acc atg gac tac ctc cat tcc cag ggg gtt |     |     | 1758 |
| Leu Cys Thr Ile Thr Lys Thr Met Asp Tyr Leu His Ser Gln Gly Val |     |     |      |
| 120   | 125 | 130 |      |
| gtt cat cga gac ctg ttt aga gga ttc agc ttt gtg gcc tca agc ctg |     |     | 1806 |
| Val His Arg Asp Leu Phe Arg Gly Phe Ser Phe Val Ala Ser Ser Leu |     |     |      |
| 135   | 140 | 145 | 150  |

100/268

atc cag gag ccc tca cag caa gat ctg cac aaa gtc cca gtt cac cca 1854

Ile Gln Glu Pro Ser Gln Gln Asp Leu His Lys Val Pro Val His Pro

155

160

165

atc ctg ctt tgt aat tca tgt ttg aga tgg gtg gcc act gta cag ata 1902

Ile Leu Leu Cys Asn Ser Cys Leu Arg Trp Val Ala Thr Val Gln Ile

170

175

180

ttt att acg ctt tcc aga ctt tct gaa tagatttttt tgaataaaca 1949

Phe Ile Thr Leu Ser Arg Leu Ser Glu

185

190

tggttttatg 1959

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 191

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 20

Met Leu Ser Ser Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Ile His

1

5

10

15

Phe Thr Asp Gly Tyr Glu Ile Lys Glu Asp Ile Gly Val Gly Ser Tyr

20

25

30

101/268

Ser Val Cys Lys Arg Cys Val His Lys Ala Thr Asp Thr Glu Tyr Ala

35

40

45

Val Lys Ile Ile Asp Lys Ser Lys Arg Asp Pro Ser Glu Glu Ile Glu

50

55

60

Ile Leu Leu Arg Tyr Gly Gln His Pro Asn Ile Ile Thr Leu Lys Asp

65

70

75

80

Val Tyr Asp Asp Gly Lys Phe Val Tyr Leu Val Met Glu Leu Met Arg

85

90

95

Gly Gly Glu Leu Leu Asp Arg Ile Leu Arg Gln Arg Tyr Phe Ser Glu

100

105

110

Arg Glu Ala Ser Asp Ala Leu Cys Thr Ile Thr Lys Thr Met Asp Tyr

115

120

125

Leu His Ser Gln Gly Val Val His Arg Asp Leu Phe Arg Gly Phe Ser

130

135

140

Phe Val Ala Ser Ser Leu Ile Gln Glu Pro Ser Gln Gln Asp Leu His

145

150

155

160

Lys Val Pro Val His Pro Ile Leu Leu Cys Asn Ser Cys Leu Arg Trp

102/268

165

170

175

Val Ala Thr Val Gln Ile Phe Ile Thr Leu Ser Arg Leu Ser Glu

180

185

190

&lt;210&gt; 21

&lt;211&gt; 4262

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (40)..(2415)

&lt;400&gt; 21

aaaagtgtctc gggacaagga catagggctg agagtagcc atg ggc tct gga gga 54

Met Gly Ser Gly Gly

1

5

gac agc ctc ctg ggg ggc agg ggt tcc ctg cct ctg ctg ctc ctg ctc 102

Asp Ser Leu Leu Gly Gly Arg Gly Ser Leu Pro Leu Leu Leu Leu

10

15

20

atc atg gga ggc atg gct cag gac tcc ccg ccc cag atc cta gtc cac 150

Ile Met Gly Gly Met Ala Gln Asp Ser Pro Pro Gln Ile Leu Val His



103/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 25  | 30  | 35  |     |
| ccc cag gac cag ctg ttc cag ggc cct ggc cct gcc agg atg agc tgc     |     |     | 198 |
| Pro Gln Asp Gln Leu Phe Gln Gly Pro Gly Pro Ala Arg Met Ser Cys     |     |     |     |
| 40  | 45  | 50  |     |
| <br>caa gcc tca ggc cag cca cct ccc acc atc cgc tgg ttg ctg aat ggg |     |     | 246 |
| Gln Ala Ser Gly Gln Pro Pro Pro Thr Ile Arg Trp Leu Leu Asn Gly     |     |     |     |
| 55  | 60  | 65  |     |
| <br>cag ccc ctg agc atg gtg ccc cca gac cca cac cac ctc ctg cct gat |     |     | 294 |
| Gln Pro Leu Ser Met Val Pro Pro Asp Pro His His Leu Leu Pro Asp     |     |     |     |
| 70  | 75  | 80  | 85  |
| <br>ggg acc ctt ctg ctg cta cag ccc cct gcc cgg gga cat gcc cac gat |     |     | 342 |
| Gly Thr Leu Leu Leu Leu Gln Pro Pro Ala Arg Gly His Ala His Asp     |     |     |     |
| 90  | 95  | 100 |     |
| <br>ggc cag gcc ctg tcc aca gac ctg ggt gtc tac aca tgt gag gcc agc |     |     | 390 |
| Gly Gln Ala Leu Ser Thr Asp Leu Gly Val Tyr Thr Cys Glu Ala Ser     |     |     |     |
| 105   | 110 | 115 |     |
| <br>aac cgg ctt ggc acg gca gtc agc aga ggc gct cgg ctg tct gtg gct |     |     | 438 |
| Asn Arg Leu Gly Thr Ala Val Ser Arg Gly Ala Arg Leu Ser Val Ala     |     |     |     |
| 120   | 125 | 130 |     |

104/268

gtc ctc cgg gag gat ttc cag atc cag cct cga gac atg gtg gct gtg 486

Val Leu Arg Glu Asp Phe Gln Ile Gln Pro Arg Asp Met Val Ala Val

135

140

145

gtg ggt gag cag ttt act ctg gaa tgt ggg ccg ccc tgg ggc cac cca 534

Val Gly Glu Gln Phe Thr Leu Glu Cys Gly Pro Pro Trp Gly His Pro

150

155

160

165

gag ccc aca gtc tca tgg tgg aaa gat gag aaa ccc ctg gcc ctc cag 582

Glu Pro Thr Val Ser Trp Trp Lys Asp Glu Lys Pro Leu Ala Leu Gln

170

175

180

ccc gga agg cac aca gtg tcc ggg ggg tcc ctg ctg atg gca aga gca 630

Pro Gly Arg His Thr Val Ser Gly Gly Ser Leu Leu Met Ala Arg Ala

185

190

195

gag aag agt gac gaa ggg acc tac atg tgt gtg gcc acc aac agc gca 678

Glu Lys Ser Asp Glu Gly Thr Tyr Met Cys Val Ala Thr Asn Ser Ala

200

205

210

gga cac agg gag agc cgc gca gcc cgg gtt tcc atc cag gag ccc cag 726

Gly His Arg Glu Ser Arg Ala Ala Arg Val Ser Ile Gln Glu Pro Gln

215

220

225

gac tac acg gag cct gtg gag ctt ctg gct gtg cga att cag ctg gaa 774

Asp Tyr Thr Glu Pro Val Glu Leu Leu Ala Val Arg Ile Gln Leu Glu

105/268

|   |     |     |     |      |
|---|-----|-----|-----|------|
| 230   | 235 | 240 | 245 |      |
| aat gtg aca ctg ctg aac ccg gat cct gca gag ggc ccc aag cct aga |     |     |     | 822  |
| Asn Val Thr Leu Leu Asn Pro Asp Pro Ala Glu Gly Pro Lys Pro Arg |     |     |     |      |
|   | 250 | 255 | 260 |      |
| ccg gcg gtg tgg ctc agc tgg aag gtc agt ggc cct gct gcg cct gcc |     |     |     | 870  |
| Pro Ala Val Trp Leu Ser Trp Lys Val Ser Gly Pro Ala Ala Pro Ala |     |     |     |      |
|   | 265 | 270 | 275 |      |
| caa tct tac acg gcc ttg ttc agg acc cag act gcc ccg gga ggc cag |     |     |     | 918  |
| Gln Ser Tyr Thr Ala Leu Phe Arg Thr Gln Thr Ala Pro Gly Gly Gln |     |     |     |      |
|   | 280 | 285 | 290 |      |
| gga gct ccg tgg gca gag gag ctg ctg gcc ggc tgg cag agc gca gag |     |     |     | 966  |
| Gly Ala Pro Trp Ala Glu Glu Leu Leu Ala Gly Trp Gln Ser Ala Glu |     |     |     |      |
|   | 295 | 300 | 305 |      |
| ctt gga ggc ctc cac tgg ggc caa gac tac gag ttc aaa gtg aga cca |     |     |     | 1014 |
| Leu Gly Gly Leu His Trp Gly Gln Asp Tyr Glu Phe Lys Val Arg Pro |     |     |     |      |
| 310   | 315 | 320 | 325 |      |
| tcc tct ggc cgg gct cga ggc cct gac agc aac gtg ctg ctc ctg agg |     |     |     | 1062 |
| Ser Ser Gly Arg Ala Arg Gly Pro Asp Ser Asn Val Leu Leu Leu Arg |     |     |     |      |
|   | 330 | 335 | 340 |      |

106/268

ctg ccg gaa aaa gtg ccc agt gcc cca cct cag gaa gtg act cta aag 1110

Leu Pro Glu Lys Val Pro Ser Ala Pro Pro Gln Glu Val Thr Leu Lys

345

350

355

cct ggc aat ggc act gtc ttt gtg agc tgg gtc cca cca cct gct gaa 1158

Pro Gly Asn Gly Thr Val Phe Val Ser Trp Val Pro Pro Pro Ala Glu

360

365

370

aac cac aat ggc atc atc cgt ggc tac cag gtc tgg agc ctg ggc aac 1206

Asn His Asn Gly Ile Ile Arg Gly Tyr Gln Val Trp Ser Leu Gly Asn

375

380

385

aca tca ctg cca cca gcc aac tgg act gta gtt ggt gag cag acc cag 1254

Thr Ser Leu Pro Pro Ala Asn Trp Thr Val Val Gly Glu Gln Thr Gln

390

395

400

405

ctg gaa atc gcc acc cat atg cca ggc tcc tac tgc gtg caa gtg gct 1302

Leu Glu Ile Ala Thr His Met Pro Gly Ser Tyr Cys Val Gln Val Ala

410

415

420

gca gtc act ggt gct gga gct ggg gag ccc agt aga cct gtc tgc etc 1350

Ala Val Thr Gly Ala Gly Ala Gly Glu Pro Ser Arg Pro Val Cys Leu

425

430

435

ctt tta gag cag gcc atg gag cga gcc acc caa gaa ccc agt gag cat 1398

Leu Leu Glu Gln Ala Met Glu Arg Ala Thr Gln Glu Pro Ser Glu His

107/268

|   |     |     |      |
|---|-----|-----|------|
| 440   | 445 | 450 |      |
| ggt ccc tgg acc ctg gag cag ctg agg gct acc ttg aag cgg cct gag |     |     | 1446 |
| Gly Pro Trp Thr Leu Glu Gln Leu Arg Ala Thr Leu Lys Arg Pro Glu |     |     |      |
| 455   | 460 | 465 |      |
| gtc att gcc acc tgc ggt gtt gca ctc tgg ctg ctg ctt ctg ggc acc |     |     | 1494 |
| Val Ile Ala Thr Cys Gly Val Ala Leu Trp Leu Leu Leu Leu Gly Thr |     |     |      |
| 470   | 475 | 480 | 485  |
| gcc gtg tgt atc cac cgc cgg cgc cga gct agg gtg cac ctg ggc cca |     |     | 1542 |
| Ala Val Cys Ile His Arg Arg Arg Arg Ala Arg Val His Leu Gly Pro |     |     |      |
| 490   | 495 | 500 |      |
| ggt ctg tac aga tat acc agt gag gat gcc atc cta aaa cac agg atg |     |     | 1590 |
| Gly Leu Tyr Arg Tyr Thr Ser Glu Asp Ala Ile Leu Lys His Arg Met |     |     |      |
| 505   | 510 | 515 |      |
| gat cac agt gac tcc cag tgg ttg gca gac act tgg cgt tcc acc tct |     |     | 1638 |
| Asp His Ser Asp Ser Gln Trp Leu Ala Asp Thr Trp Arg Ser Thr Ser |     |     |      |
| 520   | 525 | 530 |      |
| ggc tct cgg gac ctg agc agc agc agc agc ctc agc agt cgg ctg ggg |     |     | 1686 |
| Gly Ser Arg Asp Leu Ser Ser Ser Ser Ser Leu Ser Ser Arg Leu Gly |     |     |      |
| 535   | 540 | 545 |      |

108/268

gcg gat gcc cgg gac cca cta gac tgt cgt cgc tcc ttg ctc tcc tgg 1734

Ala Asp Ala Arg Asp Pro Leu Asp Cys Arg Arg Ser Leu Leu Ser Trp

550

555

560

565

gac tcc cga agc ccc ggc gtg ccc ctg ctt cca gac acc agc act ttt 1782

Asp Ser Arg Ser Pro Gly Val Pro Leu Leu Pro Asp Thr Ser Thr Phe

570

575

580

tat ggc tcc ctc atc gct gag ctg ccc tcc agt acc cca gcc agg cca 1830

Tyr Gly Ser Leu Ile Ala Glu Leu Pro Ser Ser Thr Pro Ala Arg Pro

585

590

595

agt ccc cag gtc cca gct gtc agg cgc ctc cca ccc cag ctg gcc cag 1878

Ser Pro Gln Val Pro Ala Val Arg Arg Leu Pro Pro Gln Leu Ala Gln

600

605

610

ctc tcc agc ccc tgt tcc agc tca gac agc ctc tgc agc cgc agg gga 1926

Leu Ser Ser Pro Cys Ser Ser Ser Asp Ser Leu Cys Ser Arg Arg Gly

615

620

625

ctc tct tct ccc cgc ttg tct ctg gcc cct gca gag gct tgg aag gcc 1974

Leu Ser Ser Pro Arg Leu Ser Leu Ala Pro Ala Glu Ala Trp Lys Ala

630

635

640

645

aaa aag aag cag gag ctg ccg cat gcc aac agt tcc cca ctg ctc cgg 2022

Lys Lys Lys Gln Glu Leu Pro His Ala Asn Ser Ser Pro Leu Leu Arg

109/268

|   |     |     |      |
|---|-----|-----|------|
| 650   | 655 | 660 |      |
| ggc agc cac tcc ttg gag ctc cgg gcc tgt gag tta gga aat aga ggt |     |     | 2070 |
| Gly Ser His Ser Leu Glu Leu Arg Ala Cys Glu Leu Gly Asn Arg Gly |     |     |      |
| 665   | 670 | 675 |      |
| tcc aag aac ctt tcc caa agc cca gga gct gtg ccc caa gct ctg gtt |     |     | 2118 |
| Ser Lys Asn Leu Ser Gln Ser Pro Gly Ala Val Pro Gln Ala Leu Val |     |     |      |
| 680   | 685 | 690 |      |
| gcc tgg cgg gcc ctg gga ccg aaa ctc ctc agc tcc caa atg agc tgg |     |     | 2166 |
| Ala Trp Arg Ala Leu Gly Pro Lys Leu Leu Ser Ser Gln Met Ser Trp |     |     |      |
| 695   | 700 | 705 |      |
| tta ctc gtc atc tcc ctc cag cac ccc tct ttc ctc atg aaa ctc ccc |     |     | 2214 |
| Leu Leu Val Ile Ser Leu Gln His Pro Ser Phe Leu Met Lys Leu Pro |     |     |      |
| 710   | 715 | 720 | 725  |
| caa ctc aga gtc aac aga ccc agc ctc cgg tgg cac cac agg ctc cct |     |     | 2262 |
| Gln Leu Arg Val Asn Arg Pro Ser Leu Arg Trp His His Arg Leu Pro |     |     |      |
| 730   | 735 | 740 |      |
| cct cca tcc tgc tgc cag cag ccc cca tcc cca tcc tta gcc cct gca |     |     | 2310 |
| Pro Pro Ser Cys Cys Gln Gln Pro Pro Ser Pro Ser Leu Ala Pro Ala |     |     |      |
| 745   | 750 | 755 |      |

110/268

gtc ccc cta gcc ccc agg cct ctt ccc tct ctg gcc cca gcc cag ctt 2358

Val Pro Leu Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ser Leu Ala Pro Ala Gln Leu

760

765

770

cca gtc gcc tgt cca gct cct cac tgt cat ccc tgg ggg agg atc aag 2406

Pro Val Ala Cys Pro Ala Pro His Cys His Pro Trp Gly Arg Ile Lys

775

780

785

aca gcg tgc tgacacctga ggaggtagcc ctgtgcttgg aactcagtga 2455

Thr Ala Cys

790

gggtgaggag actcccagga acagcgtctc tcccatgcc aaggctcctt cccccccac 2515

cacctatggg tacatcagcg tcccaacagc ctcagagttc acggacatgg gcaggactgg 2575

aggaggggtg gggcccaagg ggggagtctt gctgtgccca cctcggcctt gcctcacccc 2635

ccccccagc gagggctcct tagccaatgg ttggggctca gcctctgagg acaatgccgc 2695

cagcgccaga gccagccttg tcagctctc cgatggctcc ttctctgctg atgtcactt 2755

tgcccgggcc ctggcagtgg ctgtggatag ttttggtttc ggtctagagc ccagggaggc 2815

agactgcgtc ttcatagatg cctcatcacc tccctcccca cgggatgaga tcttctgac 2875



111/268

ccccaacctc tccctgcccc tgtgggagtg gaggccagac tggttggaag acatggaggt 2935

cagccacacc cagcggtgg gaaggggat gcctccctgg cccctgact ctcagatctc 2995

ttcccagaga agtcagctcc actgtcgtat gcccaaggt ggtgcttctc ctgtagatta 3055

ctcctgaacc gtgtccctga gacttcccag acgggaatca gaaccacttc tectgtccac 3115

ccacaagacc tgggctgtgg tgtgtgggtc ttggcctgtg tttctctgca gctggggctc 3175

accttcccaa gcctccagag agttctccct ccacgattgt gaaaacaaat gaaaacaaaa 3235

ttagagcaaa gctgacctgg agccctcagg gagcaaaaca tcacttccac ctgactccta 3295

gccactgctt tctcctctgt gccatccact cccaccacca ggttgttttg gcctgaggag 3355

cagccctgcc tgctgctctt ccccaccat ttgcatcaca ggaagtggag gagccagagg 3415

tgcctttgtg gaggacagca gtggctgctg ggagagggt gtggaggaag gagcttctcg 3475

gagccccctc tcagccttac ctgggccct cctctagaga agagctcaac tctctcccaa 3535

cctcaccatg gaaagaaaat aattatgaat gccactgagg cactgaggcc ctacctcatg 3595

ccaaacaaag ggttcaaggc tgggtctagc gaggatgctg aaggaaggga ggtatgggac 3655

112/268

cgtagggtcaa aagcaccatc ctctgtactgt tgtcactatg agcttaagaa attcgataacc 3715

ataaaatggt aaagacttga gttctgtgag atcattcccc ggagcaccat ttttagggga 3775

gcacctggag agatggcaag aatttcctga gttaggcagg gatcaggcat tcattgacac 3835

tcagggagtg tcacacattt ctgttctgca attaaaggga gaatgaggtt catccaccaa 3895

attttaagca gaatatagga agggcagggg tggggagttt cagggtctgc tggctcctggc 3955

aacttatatt aaatccacct cctcaagata agccttaggg atatttatgg ctgagggaag 4015

tgggatggtc taaggcatgg ggaagggtga ttggctgtgg ggaaaatgaa gtaataggtt 4075

cattctgccc aagtgtactt ggggttcatg gcatttcata aggacatttg tgtagaaaat 4135

tgttttgctg gctgggcacg gtggctcacg cctgtaatcc cagcactttg ggaggcggag 4195

gtaggcagat catgaggtca ggagatcgag accatcctgg ctaacatggt gaaaccccggt 4255

ctctact 4262

<210> 22

<211> 792

<212> PRT

113/268

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 22

Met Gly Ser Gly Gly Asp Ser Leu Leu Gly Gly Arg Gly Ser Leu Pro

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Ile Met Gly Gly Met Ala Gln Asp Ser Pro Pro

20 25 30

Gln Ile Leu Val His Pro Gln Asp Gln Leu Phe Gln Gly Pro Gly Pro

35 40 45

Ala Arg Met Ser Cys Gln Ala Ser Gly Gln Pro Pro Pro Thr Ile Arg

50 55 60

Trp Leu Leu Asn Gly Gln Pro Leu Ser Met Val Pro Pro Asp Pro His

65 70 75 80

His Leu Leu Pro Asp Gly Thr Leu Leu Leu Leu Gln Pro Pro Ala Arg

85 90 95

Gly His Ala His Asp Gly Gln Ala Leu Ser Thr Asp Leu Gly Val Tyr

100 105 110

Thr Cys Glu Ala Ser Asn Arg Leu Gly Thr Ala Val Ser Arg Gly Ala

115 120 125

114/268

Arg Leu Ser Val Ala Val Leu Arg Glu Asp Phe Gln Ile Gln Pro Arg

130

135

140

Asp Met Val Ala Val Val Gly Glu Gln Phe Thr Leu Glu Cys Gly Pro

145

150

155

160

Pro Trp Gly His Pro Glu Pro Thr Val Ser Trp Trp Lys Asp Glu Lys

165

170

175

Pro Leu Ala Leu Gln Pro Gly Arg His Thr Val Ser Gly Gly Ser Leu

180

185

190

Leu Met Ala Arg Ala Glu Lys Ser Asp Glu Gly Thr Tyr Met Cys Val

195

200

205

Ala Thr Asn Ser Ala Gly His Arg Glu Ser Arg Ala Ala Arg Val Ser

210

215

220

Ile Gln Glu Pro Gln Asp Tyr Thr Glu Pro Val Glu Leu Leu Ala Val

225

230

235

240

Arg Ile Gln Leu Glu Asn Val Thr Leu Leu Asn Pro Asp Pro Ala Glu

245

250

255

Gly Pro Lys Pro Arg Pro Ala Val Trp Leu Ser Trp Lys Val Ser Gly

115/268

|   |     |         |
|---|-----|---------|
| 260   | 265 | 270     |
| Pro Ala Ala Pro Ala Gln Ser Tyr Thr Ala Leu Phe Arg Thr Gln Thr |     |         |
| 275   | 280 | 285     |
| Ala Pro Gly Gly Gln Gly Ala Pro Trp Ala Glu Glu Leu Leu Ala Gly |     |         |
| 290   | 295 | 300     |
| Trp Gln Ser Ala Glu Leu Gly Gly Leu His Trp Gly Gln Asp Tyr Glu |     |         |
| 305   | 310 | 315 320 |
| Phe Lys Val Arg Pro Ser Ser Gly Arg Ala Arg Gly Pro Asp Ser Asn |     |         |
| 325   | 330 | 335     |
| Val Leu Leu Leu Arg Leu Pro Glu Lys Val Pro Ser Ala Pro Pro Gln |     |         |
| 340   | 345 | 350     |
| Glu Val Thr Leu Lys Pro Gly Asn Gly Thr Val Phe Val Ser Trp Val |     |         |
| 355   | 360 | 365     |
| Pro Pro Pro Ala Glu Asn His Asn Gly Ile Ile Arg Gly Tyr Gln Val |     |         |
| 370   | 375 | 380     |
| Trp Ser Leu Gly Asn Thr Ser Leu Pro Pro Ala Asn Trp Thr Val Val |     |         |
| 385   | 390 | 395 400 |

116/268

Gly Glu Gln Thr Gln Leu Glu Ile Ala Thr His Met Pro Gly Ser Tyr

405

410

415

Cys Val Gln Val Ala Ala Val Thr Gly Ala Gly Ala Gly Glu Pro Ser

420

425

430

Arg Pro Val Cys Leu Leu Leu Glu Gln Ala Met Glu Arg Ala Thr Gln

435

440

445

Glu Pro Ser Glu His Gly Pro Trp Thr Leu Glu Gln Leu Arg Ala Thr

450

455

460

Leu Lys Arg Pro Glu Val Ile Ala Thr Cys Gly Val Ala Leu Trp Leu

465

470

475

480

Leu Leu Leu Gly Thr Ala Val Cys Ile His Arg Arg Arg Arg Ala Arg

485

490

495

Val His Leu Gly Pro Gly Leu Tyr Arg Tyr Thr Ser Glu Asp Ala Ile

500

505

510

Leu Lys His Arg Met Asp His Ser Asp Ser Gln Trp Leu Ala Asp Thr

515

520

525

Trp Arg Ser Thr Ser Gly Ser Arg Asp Leu Ser Ser Ser Ser Ser Leu

530

535

540

117/268

Ser Ser Arg Leu Gly Ala Asp Ala Arg Asp Pro Leu Asp Cys Arg Arg  
545 550 555 560

Ser Leu Leu Ser Trp Asp Ser Arg Ser Pro Gly Val Pro Leu Leu Pro  
565 570 575

Asp Thr Ser Thr Phe Tyr Gly Ser Leu Ile Ala Glu Leu Pro Ser Ser  
580 585 590

Thr Pro Ala Arg Pro Ser Pro Gln Val Pro Ala Val Arg Arg Leu Pro  
595 600 605

Pro Gln Leu Ala Gln Leu Ser Ser Pro Cys Ser Ser Ser Asp Ser Leu  
610 615 620

Cys Ser Arg Arg Gly Leu Ser Ser Pro Arg Leu Ser Leu Ala Pro Ala  
625 630 635 640

Glu Ala Trp Lys Ala Lys Lys Lys Gln Glu Leu Pro His Ala Asn Ser  
645 650 655

Ser Pro Leu Leu Arg Gly Ser His Ser Leu Glu Leu Arg Ala Cys Glu  
660 665 670

Leu Gly Asn Arg Gly Ser Lys Asn Leu Ser Gln Ser Pro Gly Ala Val

118/268

675

680

685

Pro Gln Ala Leu Val Ala Trp Arg Ala Leu Gly Pro Lys Leu Leu Ser

690

695

700

Ser Gln Met Ser Trp Leu Leu Val Ile Ser Leu Gln His Pro Ser Phe

705

710

715

720

Leu Met Lys Leu Pro Gln Leu Arg Val Asn Arg Pro Ser Leu Arg Trp

725

730

735

His His Arg Leu Pro Pro Pro Ser Cys Cys Gln Gln Pro Pro Ser Pro

740

745

750

Ser Leu Ala Pro Ala Val Pro Leu Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ser Leu

755

760

765

Ala Pro Ala Gln Leu Pro Val Ala Cys Pro Ala Pro His Cys His Pro

770

775

780

Trp Gly Arg Ile Lys Thr Ala Cys

785

790

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 1605



119/268

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 23

agcattagtt tttgtttttt atctgacagg tagctatgga tattctgagg gagaagccag 60

gattaataca cttttttttt ttaagttgct gaattgtagt ggctctcctt tctagcattt 120

ttgtcactat tgagccctct tagtttatgc tagacgtgtt tttcttattg gttgatattt 180

taaattatta aagccatctt ctgaataagc tttattcgca ctttgtacct agtttctcca 240

tcagaaggat ctattgctat accattgtat acattttctc attggtcttc gggttacttt 300

cagagtgtaa agactcctta tgccacaaaa ttaagcttag atttccccca aatcaaatac 360

tataaatcag attccttagt ctagccacaa ttgacatata ttggagtgga taaatctttg 420

ttgctggcat tgttctgtgc atcataactt gtttagtggc atgtcatcac tgtcttctac 480

tctctagatg ccattagtat actcttcaca gttaggacaa ccaaaagtgt ctccagatat 540

tgccaaatgt ctctgatgg gcaaagtcta tcccagttgc gaaccattat tgtaaattaa 600

acttggtttc aaatttgagc tttattcctt agctctggga acttgggcaa gttacttccc 660

120/268

ttcgagcctc aatgtcctca tttgtaaaat gacattaata cctactttta gctgtgggaa 720

ttgagtacca tgatttatac aaagcagttt gtatgggtgct ggttacatga gagttcagat 780

ggtaactagt tagtaaaaaa tctctagtgt gcttggtgat tttattttat tttagtattt 840

cttaaagatc aaatttaaca tcaatcctaa actttattta gctttttctg gcgtgtaaac 900

taacatacta agttgtgtga ctataattca tttagtgaact catttttagc tatttttata 960

acacattgtg ctatgggggg ttttggaact tgctggaagc tacatcagaa actgccatag 1020

ttaattgcca tttcaagaat gttgtaaata actcaggtgg ccgtttaatt ctcaatgtaa 1080

atataattaa ctagacatct ttcctatatt tgtgtctcag ttttaaagct atttctggat 1140

gcttgagtct taccgtaatt gataacaaaa agaggttatt gagaatatct atgatttaca 1200

gagtaagtta ttctagacct caagagtga atgtagggga ggagacattt gtgtgttaaa 1260

ctaatggaaa tgctcattta atagatattc actgaaagta ttagttttgg tttattgtag 1320

aaaagttgag gttttatgga gatttttgta aaaaatgggt tatttcctaa ataaatatct 1380

ctttttcttt tttctcccag aaaatgttaa tctatgatcc agccaaacga atttctggca 1440

121/268

aaatggcact gaatcatcca tattttaatg atttggacaa tcagattaag aagatgtage 1500

tttctgacaa aaagtttcca tatgttatgt caacagatag ttgtgttttt attgttaact 1560

cttgtctatt ttgtcttat atatatttct ttgttatcaa acttc 1605

<210> 24

<211> 124

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(123)

<400> 24

ata aat atc tct ttt tct ttt ttc tcc cag aaa atg tta atc tat gat 48

Ile Asn Ile Ser Phe Ser Phe Phe Ser Gln Lys Met Leu Ile Tyr Asp

1

5

10

15

cca gcc aaa cga att tct ggc aaa atg gca ctg aat cat cca tat ttt 96

Pro Ala Lys Arg Ile Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn His Pro Tyr Phe

20

25

30

aat gat ttg gac aat cag att aag aag a

124

122/268

Asn Asp Leu Asp Asn Gln Ile Lys Lys

35

40

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 41

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 25

Ile Asn Ile Ser Phe Ser Phe Phe Ser Gln Lys Met Leu Ile Tyr Asp

1

5

10

15

Pro Ala Lys Arg Ile Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn His Pro Tyr Phe

20

25

30

Asn Asp Leu Asp Asn Gln Ile Lys Lys

35

40

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 30

&lt;212&gt; RNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

123/268

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Sequence

<400> 26

agcaucgagu cggccuuguu ggccuacugg

30

<210> 27

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

<400> 27

gcggctgaag acggcctatg tggccttttt tttttttttt tt

42

<210> 28

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

124/268

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

<400> 28

agcatcgagt cggccttggt g

21

<210> 29

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

<400> 29

gcggctgaag acggcctatg t

21

<210> 30

<211> 433

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

125/268

Met Glu Val Val Asp Pro Gln Gln Leu Gly Met Phe Thr Glu Gly Glu

1

5

10

15

Leu Met Ser Val Gly Met Asp Thr Phe Ile His Arg Ile Asp Ser Thr

20

25

30

Glu Val Ile Tyr Gln Pro Arg Arg Lys Arg Ala Lys Leu Ile Gly Lys

35

40

45

Tyr Leu Met Gly Asp Leu Leu Gly Glu Gly Ser Tyr Gly Lys Val Lys

50

55

60

Glu Val Leu Asp Ser Glu Thr Leu Cys Arg Arg Ala Val Lys Ile Leu

65

70

75

80

Lys Lys Lys Lys Leu Arg Arg Ile Pro Asn Gly Glu Ala Asn Val Lys

85

90

95

Lys Glu Ile Gln Leu Leu Arg Arg Leu Arg His Lys Asn Val Ile Gln

100

105

110

Leu Val Asp Val Leu Tyr Asn Glu Glu Lys Gln Lys Met Tyr Met Val

115

120

125

Met Glu Tyr Cys Val Cys Gly Met Gln Glu Met Leu Asp Ser Val Pro

130

135

140

126/268

Glu Lys Arg Phe Pro Val Cys Gln Ala His Gly Tyr Phe Cys Gln Leu  
145                      150                      155                      160

Ile Asp Gly Leu Glu Tyr Leu His Ser Gln Gly Ile Val His Lys Asp  
                         165                      170                      175

Ile Lys Pro Gly Asn Leu Leu Leu Thr Thr Gly Gly Thr Leu Lys Ile  
                         180                      185                      190

Ser Asp Leu Gly Val Ala Glu Ala Leu His Pro Phe Ala Ala Asp Asp  
                         195                      200                      205

Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly Ser Pro Ala Phe Gln Pro Pro Glu Ile  
                         210                      215                      220

Ala Asn Gly Leu Asp Thr Phe Ser Gly Phe Lys Val Asp Ile Trp Ser  
225                      230                      235                      240

Ala Gly Val Thr Leu Tyr Asn Ile Thr Thr Gly Leu Tyr Pro Phe Glu  
                         245                      250                      255

Gly Asp Asn Ile Tyr Lys Leu Phe Glu Asn Ile Gly Lys Gly Ser Tyr  
                         260                      265                      270

Ala Ile Pro Gly Asp Cys Gly Pro Pro Leu Ser Asp Leu Leu Lys Gly



127/268

275

280

285

Met Leu Glu Tyr Glu Pro Ala Lys Arg Phe Ser Ile Arg Gln Ile Arg

290

295

300

Gln His Ser Trp Phe Arg Lys Lys His Pro Pro Ala Glu Ala Pro Val

305

310

315

320

Pro Ile Pro Pro Ser Pro Asp Thr Lys Asp Arg Trp Arg Ser Met Thr

325

330

335

Val Val Pro Tyr Leu Glu Asp Leu His Gly Ala Asp Glu Asp Glu Asp

340

345

350

Leu Phe Asp Ile Glu Asp Asp Ile Ile Tyr Thr Gln Asp Phe Thr Val

355

360

365

Pro Gly Gln Val Pro Glu Glu Glu Ala Ser His Asn Gly Gln Arg Arg

370

375

380

Gly Leu Pro Lys Ala Val Cys Met Asn Gly Thr Glu Ala Ala Gln Leu

385

390

395

400

Ser Thr Lys Ser Arg Ala Glu Gly Arg Ala Pro Asn Pro Ala Arg Lys

405

410

415

128/268

Ala Cys Ser Ala Ser Ser Lys Ile Arg Arg Leu Ser Ala Cys Lys Gln

420

425

430

Gln

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 396

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 31

Met Pro Arg Val Lys Ala Ala Gln Ala Gly Arg Gln Ser Ser Ala Lys

1

5

10

15

Arg His Leu Ala Glu Gln Phe Ala Val Gly Glu Ile Ile Thr Asp Met

20

25

30

Ala Lys Lys Glu Trp Lys Val Gly Leu Pro Ile Gly Gln Gly Gly Phe

35

40

45

Gly Cys Ile Tyr Leu Ala Asp Met Asn Ser Ser Glu Ser Val Gly Ser

50

55

60

Asp Ala Pro Cys Val Val Lys Val Glu Pro Ser Asp Asn Gly Pro Leu

129/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Phe Thr Glu Leu Lys Phe Tyr Gln Arg Ala Ala Lys Pro Glu Gln Ile |     |     |     |
|   | 85  | 90  | 95  |
| Gln Lys Trp Ile Arg Thr Arg Lys Leu Lys Tyr Leu Gly Val Pro Lys |     |     |     |
|   | 100 | 105 | 110 |
| Tyr Trp Gly Ser Gly Leu His Asp Lys Asn Gly Lys Ser Tyr Arg Phe |     |     |     |
|   | 115 | 120 | 125 |
| Met Ile Met Asp Arg Phe Gly Ser Asp Leu Gln Lys Ile Tyr Glu Ala |     |     |     |
|   | 130 | 135 | 140 |
| Asn Ala Lys Arg Phe Ser Arg Lys Thr Val Leu Gln Leu Ser Leu Arg |     |     |     |
| 145   | 150 | 155 | 160 |
| Ile Leu Asp Ile Leu Glu Tyr Ile His Glu His Glu Tyr Val His Gly |     |     |     |
|   | 165 | 170 | 175 |
| Asp Ile Lys Ala Ser Asn Leu Leu Leu Asn Tyr Lys Asn Pro Asp Gln |     |     |     |
|   | 180 | 185 | 190 |
| Val Tyr Leu Val Asp Tyr Gly Leu Ala Tyr Arg Tyr Cys Pro Glu Gly |     |     |     |
|   | 195 | 200 | 205 |

130/268

Val His Lys Glu Tyr Lys Glu Asp Pro Lys Arg Cys His Asp Gly Thr

210

215

220

Ile Glu Phe Thr Ser Ile Asp Ala His Asn Gly Val Ala Pro Ser Arg

225

230

235

240

Arg Gly Asp Leu Glu Ile Leu Gly Tyr Cys Met Ile Gln Trp Leu Thr

245

250

255

Gly His Leu Pro Trp Glu Asp Asn Leu Lys Asp Pro Lys Tyr Val Arg

260

265

270

Asp Ser Lys Ile Arg Tyr Arg Glu Asn Ile Ala Ser Leu Met Asp Lys

275

280

285

Cys Phe Pro Glu Lys Asn Lys Pro Gly Glu Ile Ala Lys Tyr Met Glu

290

295

300

Thr Val Lys Leu Leu Asp Tyr Thr Glu Lys Pro Leu Tyr Glu Asn Leu

305

310

315

320

Arg Asp Ile Leu Leu Gln Gly Leu Lys Ala Ile Gly Ser Lys Asp Asp

325

330

335

Gly Lys Leu Asp Leu Ser Val Val Glu Asn Gly Gly Leu Lys Ala Lys

340

345

350

131/268

Thr Ile Thr Lys Lys Arg Lys Lys Glu Ile Glu Glu Ser Lys Glu Pro

355

360

365

Gly Val Glu Asp Thr Glu Trp Ser Asn Thr Gln Thr Glu Glu Ala Ile

370

375

380

Gln Thr Arg Ser Arg Thr Arg Lys Arg Val Gln Lys

385

390

395

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 297

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 32

Met Glu Asp Tyr Thr Lys Ile Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly

1

5

10

15

Val Val Tyr Lys Gly Arg His Lys Thr Thr Gly Gln Val Val Ala Met

20

25

30

Lys Lys Ile Arg Leu Glu Ser Glu Glu Glu Gly Val Pro Ser Thr Ala

35

40

45

132/268

Ile Arg Glu Ile Ser Leu Leu Lys Glu Leu Arg His Pro Asn Ile Val

50

55

60

Ser Leu Gln Asp Val Leu Met Gln Asp Ser Arg Leu Tyr Leu Ile Phe

65

70

75

80

Glu Phe Leu Ser Met Asp Leu Lys Lys Tyr Leu Asp Ser Ile Pro Pro

85

90

95

Gly Gln Tyr Met Asp Ser Ser Leu Val Lys Ser Tyr Leu Tyr Gln Ile

100

105

110

Leu Gln Gly Ile Val Phe Cys His Ser Arg Arg Val Leu His Arg Asp

115

120

125

Leu Lys Pro Gln Asn Leu Leu Ile Asp Asp Lys Gly Thr Ile Lys Leu

130

135

140

Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ala Phe Gly Ile Pro Ile Arg Val Tyr

145

150

155

160

Thr His Glu Val Val Thr Leu Trp Tyr Arg Ser Pro Glu Val Leu Leu

165

170

175

Gly Ser Ala Arg Tyr Ser Thr Pro Val Asp Ile Trp Ser Ile Gly Thr

180

185

190

133/268

Ile Phe Ala Glu Leu Ala Thr Lys Lys Pro Leu Phe His Gly Asp Ser

195

200

205

Glu Ile Asp Gln Leu Phe Arg Ile Phe Arg Ala Leu Gly Thr Pro Asn

210

215

220

Asn Glu Val Trp Pro Glu Val Glu Ser Leu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr

225

230

235

240

Phe Pro Lys Trp Lys Pro Gly Ser Leu Ala Ser His Val Lys Asn Leu

245

250

255

Asp Glu Asn Gly Leu Asp Leu Leu Ser Lys Met Leu Ile Tyr Asp Pro

260

265

270

Ala Lys Arg Ile Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn His Pro Tyr Phe Asn

275

280

285

Asp Leu Asp Asn Gln Ile Lys Lys Met

290

295

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 403

&lt;212&gt; PRT

134/268

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 33

Met Asp Arg Ser Lys Glu Asn Cys Ile Ser Gly Pro Val Lys Ala Thr

1 5 10 15

Ala Pro Val Gly Gly Pro Lys Arg Val Leu Val Thr Gln Gln Phe Pro

20 25 30

Cys Gln Asn Pro Leu Pro Val Asn Ser Gly Gln Ala Gln Arg Val Leu

35 40 45

Cys Pro Ser Asn Ser Ser Gln Arg Ile Pro Leu Gln Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Val Ser Ser His Lys Pro Val Gln Asn Gln Lys Gln Lys Gln Leu Gln

65 70 75 80

Ala Thr Ser Val Pro His Pro Val Ser Arg Pro Leu Asn Asn Thr Gln

85 90 95

Lys Ser Lys Gln Pro Leu Pro Ser Ala Pro Glu Asn Asn Pro Glu Glu

100 105 110

Glu Leu Ala Ser Lys Gln Lys Asn Glu Glu Ser Lys Lys Arg Gln Trp

115 120 125



135/268

Ala Leu Glu Asp Phe Glu Ile Gly Arg Pro Leu Gly Lys Gly Lys Phe

130

135

140

Gly Asn Val Tyr Leu Ala Arg Glu Lys Gln Ser Lys Phe Ile Leu Ala

145

150

155

160

Leu Lys Val Leu Phe Lys Ala Gln Leu Glu Lys Ala Gly Val Glu His

165

170

175

Gln Leu Arg Arg Glu Val Glu Ile Gln Ser His Leu Arg His Pro Asn

180

185

190

Ile Leu Arg Leu Tyr Gly Tyr Phe His Asp Ala Thr Arg Val Tyr Leu

195

200

205

Ile Leu Glu Tyr Ala Pro Leu Gly Thr Val Tyr Arg Glu Leu Gln Lys

210

215

220

Leu Ser Lys Phe Asp Glu Gln Arg Thr Ala Thr Tyr Ile Thr Glu Leu

225

230

235

240

Ala Asn Ala Leu Ser Tyr Cys His Ser Lys Arg Val Ile His Arg Asp

245

250

255

Ile Lys Pro Glu Asn Leu Leu Leu Gly Ser Ala Gly Glu Leu Lys Ile

136/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 260   | 265 | 270 |
| Ala Asp Phe Gly Trp Ser Val His Ala Pro Ser Ser Arg Arg Thr Thr |     |     |
| 275   | 280 | 285 |
| Leu Cys Gly Thr Leu Asp Tyr Leu Pro Pro Glu Met Ile Glu Gly Arg |     |     |
| 290   | 295 | 300 |
| Met His Asp Glu Lys Val Asp Leu Trp Ser Leu Gly Val Leu Cys Tyr |     |     |
| 305   | 310 | 315 |
|   |     | 320 |
| Glu Phe Leu Val Gly Lys Pro Pro Phe Glu Ala Asn Thr Tyr Gln Glu |     |     |
| 325   | 330 | 335 |
| Thr Tyr Lys Arg Ile Ser Arg Val Glu Phe Thr Phe Pro Asp Phe Val |     |     |
| 340   | 345 | 350 |
| Thr Glu Gly Ala Arg Asp Leu Ile Ser Arg Leu Leu Lys His Asn Pro |     |     |
| 355   | 360 | 365 |
| Ser Gln Arg Pro Met Leu Arg Glu Val Leu Glu His Pro Trp Ile Thr |     |     |
| 370   | 375 | 380 |
| Ala Asn Ser Ser Lys Pro Ser Asn Cys Gln Asn Lys Glu Ser Ala Ser |     |     |
| 385   | 390 | 395 |
|   |     | 400 |

137/268

Lys Gln Ser

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 344

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 34

Met Ala Gln Lys Glu Asn Ser Tyr Pro Trp Pro Tyr Gly Arg Gln Thr

1

5

10

15

Ala Pro Ser Gly Leu Ser Thr Leu Pro Gln Arg Val Leu Arg Lys Glu

20

25

30

Pro Val Thr Pro Ser Ala Leu Val Leu Met Ser Arg Ser Asn Val Gln

35

40

45

Pro Thr Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Met Glu Asn Ser Ser Gly Thr

50

55

60

Pro Asp Ile Leu Thr Arg His Phe Thr Ile Asp Asp Phe Glu Ile Gly

65

70

75

80

Arg Pro Leu Gly Lys Gly Lys Phe Gly Asn Val Tyr Leu Ala Arg Glu

138/268

85

90

95

Lys Lys Ser His Phe Ile Val Ala Leu Lys Val Leu Phe Lys Ser Gln

100

105

110

Ile Glu Lys Glu Gly Val Glu His Gln Leu Arg Arg Glu Ile Glu Ile

115

120

125

Gln Ala His Leu His His Pro Asn Ile Leu Arg Leu Tyr Asn Tyr Phe

130

135

140

Tyr Asp Arg Arg Arg Ile Tyr Leu Ile Leu Glu Tyr Ala Pro Arg Gly

145

150

155

160

Glu Leu Tyr Lys Glu Leu Gln Lys Ser Cys Thr Phe Asp Glu Gln Arg

165

170

175

Thr Ala Thr Ile Met Glu Glu Leu Ala Asp Ala Leu Met Tyr Cys His

180

185

190

Gly Lys Lys Val Ile His Arg Asp Ile Lys Pro Glu Asn Leu Leu Leu

195

200

205

Gly Leu Lys Gly Glu Leu Lys Ile Ala Asp Phe Gly Trp Ser Val His

210

215

220

139/268

Ala Pro Ser Leu Arg Arg Lys Thr Met Cys Gly Thr Leu Asp Tyr Leu

225 230 235 240

Pro Pro Glu Met Ile Glu Gly Arg Met His Asn Glu Lys Val Asp Leu

245 250 255

Trp Cys Ile Gly Val Leu Cys Tyr Glu Leu Leu Val Gly Asn Pro Pro

260 265 270

Phe Glu Ser Ala Ser His Asn Glu Thr Tyr Arg Arg Ile Val Lys Val

275 280 285

Asp Leu Lys Phe Pro Ala Ser Val Pro Thr Gly Ala Gln Asp Leu Ile

290 295 300

Ser Lys Leu Leu Arg His Asn Pro Ser Glu Arg Leu Pro Leu Ala Gln

305 310 315 320

Val Ser Ala His Pro Trp Val Arg Ala Asn Ser Arg Arg Val Leu Pro

325 330 335

Pro Ser Ala Leu Gln Ser Val Ala

340

140/268

&lt;211&gt; 745

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 35

Met Glu Arg Pro Pro Gly Leu Arg Pro Gly Ala Gly Gly Pro Trp Glu

1 5 10 15

Met Arg Glu Arg Leu Gly Thr Gly Gly Phe Gly Asn Val Cys Leu Tyr

20 25 30

Gln His Arg Glu Leu Asp Leu Lys Ile Ala Ile Lys Ser Cys Arg Leu

35 40 45

Glu Leu Ser Thr Lys Asn Arg Glu Arg Trp Cys His Glu Ile Gln Ile

50 55 60

Met Lys Lys Leu Asn His Ala Asn Val Val Lys Ala Cys Asp Val Pro

65 70 75 80

Glu Glu Leu Asn Ile Leu Ile His Asp Val Pro Leu Leu Ala Met Glu

85 90 95

Tyr Cys Ser Gly Gly Asp Leu Arg Lys Leu Leu Asn Lys Pro Glu Asn

100 105 110

141/268

Cys Cys Gly Leu Lys Glu Ser Gln Ile Leu Ser Leu Leu Ser Asp Ile

115

120

125

Gly Ser Gly Ile Arg Tyr Leu His Glu Asn Lys Ile Ile His Arg Asp

130

135

140

Leu Lys Pro Glu Asn Ile Val Leu Gln Asp Val Gly Gly Lys Ile Ile

145

150

155

160

His Lys Ile Ile Asp Leu Gly Tyr Ala Lys Asp Val Asp Gln Gly Ser

165

170

175

Leu Cys Thr Ser Phe Val Gly Thr Leu Gln Tyr Leu Ala Pro Glu Leu

180

185

190

Phe Glu Asn Lys Pro Tyr Thr Ala Thr Val Asp Tyr Trp Ser Phe Gly

195

200

205

Thr Met Val Phe Glu Cys Ile Ala Gly Tyr Arg Pro Phe Leu His His

210

215

220

Leu Gln Pro Phe Thr Trp His Glu Lys Ile Lys Lys Lys Asp Pro Lys

225

230

235

240

Cys Ile Phe Ala Cys Glu Glu Met Ser Gly Glu Val Arg Phe Ser Ser

245

250

255

142/268

His Leu Pro Gln Pro Asn Ser Leu Cys Ser Leu Ile Val Glu Pro Met

260

265

270

Glu Asn Trp Leu Gln Leu Met Leu Asn Trp Asp Pro Gln Gln Arg Gly

275

280

285

Gly Pro Val Asp Leu Thr Leu Lys Gln Pro Arg Cys Phe Val Leu Met

290

295

300

Asp His Ile Leu Asn Leu Lys Ile Val His Ile Leu Asn Met Thr Ser

305

310

315

320

Ala Lys Ile Ile Ser Phe Leu Leu Pro Pro Asp Glu Ser Leu His Ser

325

330

335

Leu Gln Ser Arg Ile Glu Arg Glu Thr Gly Ile Asn Thr Gly Ser Gln

340

345

350

Glu Leu Leu Ser Glu Thr Gly Ile Ser Leu Asp Pro Arg Lys Pro Ala

355

360

365

Ser Gln Cys Val Leu Asp Gly Val Arg Gly Cys Asp Ser Tyr Met Val

370

375

380

Tyr Leu Phe Asp Lys Ser Lys Thr Val Tyr Glu Gly Pro Phe Ala Ser



143/268

385                      390                      395                      400

Arg Ser Leu Ser Asp Cys Val Asn Tyr Ile Val Gln Asp Ser Lys Ile

405                      410                      415

Gln Leu Pro Ile Ile Gln Leu Arg Lys Val Trp Ala Glu Ala Val His

420                      425                      430

Tyr Val Ser Gly Leu Lys Glu Asp Tyr Ser Arg Leu Phe Gln Gly Gln

435                      440                      445

Arg Ala Ala Met Leu Ser Leu Leu Arg Tyr Asn Ala Asn Leu Thr Lys

450                      455                      460

Met Lys Asn Thr Leu Ile Ser Ala Ser Gln Gln Leu Lys Ala Lys Leu

465                      470                      475                      480

Glu Phe Phe His Lys Ser Ile Gln Leu Asp Leu Glu Arg Tyr Ser Glu

485                      490                      495

Gln Met Thr Tyr Gly Ile Ser Ser Glu Lys Met Leu Lys Ala Trp Lys

500                      505                      510

Glu Met Glu Glu Lys Ala Ile His Tyr Ala Glu Val Gly Val Ile Gly

515                      520                      525

144/268

Tyr Leu Glu Asp Gln Ile Met Ser Leu His Ala Glu Ile Met Glu Leu

530

535

540

Gln Lys Ser Pro Tyr Gly Arg Arg Gln Gly Asp Leu Met Glu Ser Leu

545

550

555

560

Glu Gln Arg Ala Ile Asp Leu Tyr Lys Gln Leu Lys His Arg Pro Ser

565

570

575

Asp His Ser Tyr Ser Asp Ser Thr Glu Met Val Lys Ile Ile Val His

580

585

590

Thr Val Gln Ser Gln Asp Arg Val Leu Lys Glu Leu Phe Gly His Leu

595

600

605

Ser Lys Leu Leu Gly Cys Lys Gln Lys Ile Ile Asp Leu Leu Pro Lys

610

615

620

Val Glu Val Ala Leu Ser Asn Ile Lys Glu Ala Asp Asn Thr Val Met

625

630

635

640

Phe Met Gln Gly Lys Arg Gln Lys Glu Ile Trp His Leu Leu Lys Ile

645

650

655

Ala Cys Thr Gln Ser Ser Ala Arg Ser Leu Val Gly Ser Ser Leu Glu

660

665

670

145/268

Gly Ala Val Thr Pro Gln Thr Ser Ala Trp Leu Pro Pro Thr Ser Ala

675

680

685

Glu His Asp His Ser Leu Ser Cys Val Val Thr Pro Gln Asp Gly Glu

690

695

700

Thr Ser Ala Gln Met Ile Glu Glu Asn Leu Asn Cys Leu Gly His Leu

705

710

715

720

Ser Thr Ile Ile His Glu Ala Asn Glu Glu Gln Gly Asn Ser Met Met

725

730

735

Asn Leu Asp Trp Ser Trp Leu Thr Glu

740

745

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 318

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 36

Met Ser Lys Pro Pro Ala Pro Asn Pro Thr Pro Pro Arg Asn Leu Asp

1

5

10

15

146/268

Ser Arg Thr Phe Ile Thr Ile Gly Asp Arg Asn Phe Glu Val Glu Ala

20

25

30

Asp Asp Leu Val Thr Ile Ser Glu Leu Gly Arg Gly Ala Tyr Gly Val

35

40

45

Val Glu Lys Val Arg His Ala Gln Ser Gly Thr Ile Met Ala Val Lys

50

55

60

Arg Ile Arg Ala Thr Val Asn Ser Gln Glu Gln Lys Arg Leu Leu Met

65

70

75

80

Asp Leu Asp Ile Asn Met Arg Thr Val Asp Cys Phe Tyr Thr Val Thr

85

90

95

Phe Tyr Gly Ala Leu Phe Arg Glu Gly Asp Val Trp Ile Cys Met Glu

100

105

110

Leu Met Asp Thr Ser Leu Asp Lys Phe Tyr Arg Lys Val Leu Asp Lys

115

120

125

Asn Met Thr Ile Pro Glu Asp Ile Leu Gly Glu Ile Ala Val Ser Ile

130

135

140

Val Arg Ala Leu Glu His Leu His Ser Lys Leu Ser Val Ile His Arg

145

150

155

160

147/268

Asp Val Lys Pro Ser Asn Val Leu Ile Asn Lys Glu Gly His Val Lys  
165 170 175

Met Cys Asp Phe Gly Ile Ser Gly Tyr Leu Val Asp Ser Val Ala Lys  
180 185 190

Thr Met Asp Ala Gly Cys Lys Pro Tyr Met Ala Pro Glu Arg Ile Asn  
195 200 205

Pro Glu Leu Asn Gln Lys Gly Tyr Asn Val Lys Ser Asp Val Trp Ser  
210 215 220

Leu Gly Ile Thr Met Ile Glu Met Ala Ile Leu Arg Phe Pro Tyr Glu  
225 230 235 240

Ser Trp Gly Thr Pro Phe Gln Gln Leu Lys Gln Val Val Glu Glu Pro  
245 250 255

Ser Pro Gln Leu Pro Ala Asp Arg Phe Ser Pro Glu Phe Val Asp Phe  
260 265 270

Thr Ala Gln Cys Leu Arg Lys Asn Pro Ala Glu Arg Met Ser Tyr Leu  
275 280 285

Glu Leu Met Glu His Pro Phe Phe Thr Leu His Lys Thr Lys Lys Thr

148/268

290

295

300

Asp Ile Ala Ala Phe Val Lys Lys Ile Leu Gly Glu Asp Ser

305

310

315

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 379

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 37

Met Ala Ala Ala Ala Ala Gln Gly Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg

1

5

10

15

Thr Glu Gly Val Gly Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys

20

25

30

Gly Gln Pro Phe Asp Val Gly Pro Arg Tyr Thr Gln Leu Gln Tyr Ile

35

40

45

Gly Glu Gly Ala Tyr Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg

50

55

60

Lys Thr Arg Val Ala Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr

65

70

75

80

149/268

Tyr Cys Gln Arg Thr Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg  
85 90 95

His Glu Asn Val Ile Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu  
100 105 110

Glu Ala Met Arg Asp Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp  
115 120 125

Leu Tyr Lys Leu Leu Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys  
130 135 140

Tyr Phe Leu Tyr Gln Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala  
145 150 155 160

Asn Val Leu His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ser Asn Thr  
165 170 175

Thr Cys Asp Leu Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp  
180 185 190

Pro Glu His Asp His Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg  
195 200 205

Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys

150/268

210

215

220

Ser Ile Asp Ile Trp Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser

225

230

235

240

Asn Arg Pro Ile Phe Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His

245

250

255

Ile Leu Gly Ile Leu Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile

260

265

270

Ile Asn Met Lys Ala Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr

275

280

285

Lys Val Ala Trp Ala Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu

290

295

300

Asp Leu Leu Asp Arg Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr

305

310

315

320

Val Glu Glu Ala Leu Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro

325

330

335

Thr Asp Glu Pro Val Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu

340

345

350



151/268

Asp Asp Leu Pro Lys Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr

355

360

365

Ala Arg Phe Gln Pro Gly Val Leu Glu Ala Pro

370

375

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 648

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 38

Met Glu His Ile Gln Gly Ala Trp Lys Thr Ile Ser Asn Gly Phe Gly

1

5

10

15

Phe Lys Asp Ala Val Phe Asp Gly Ser Ser Cys Ile Ser Pro Thr Ile

20

25

30

Val Gln Gln Phe Gly Tyr Gln Arg Arg Ala Ser Asp Asp Gly Lys Leu

35

40

45

Thr Asp Pro Ser Lys Thr Ser Asn Thr Ile Arg Val Phe Leu Pro Asn

50

55

60

Lys Gln Arg Thr Val Val Asn Val Arg Asn Gly Met Ser Leu His Asp

152/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Cys Leu Met Lys Ala Leu Lys Val Arg Gly Leu Gln Pro Glu Cys Cys |     |     |     |
|   | 85  | 90  | 95  |
| Ala Val Phe Arg Leu Leu His Glu His Lys Gly Lys Lys Ala Arg Leu |     |     |     |
|   | 100 | 105 | 110 |
| Asp Trp Asn Thr Asp Ala Ala Ser Leu Ile Gly Glu Glu Leu Gln Val |     |     |     |
|   | 115 | 120 | 125 |
| Asp Phe Leu Asp His Val Pro Leu Thr Thr His Asn Phe Ala Arg Lys |     |     |     |
|   | 130 | 135 | 140 |
| Thr Phe Leu Lys Leu Ala Phe Cys Asp Ile Cys Gln Lys Phe Leu Leu |     |     |     |
| 145   | 150 | 155 | 160 |
| Asn Gly Phe Arg Cys Gln Thr Cys Gly Tyr Lys Phe His Glu His Cys |     |     |     |
|   | 165 | 170 | 175 |
| Ser Thr Lys Val Pro Thr Met Cys Val Asp Trp Ser Asn Ile Arg Gln |     |     |     |
|   | 180 | 185 | 190 |
| Leu Leu Leu Phe Pro Asn Ser Thr Ile Gly Asp Ser Gly Val Pro Ala |     |     |     |
| 195   | 200 | 205 |     |

153/268

Leu Pro Ser Leu Thr Met Arg Arg Met Arg Glu Ser Val Ser Arg Met

210

215

220

Pro Val Ser Ser Gln His Arg Tyr Ser Thr Pro His Ala Phe Thr Phe

225

230

235

240

Asn Thr Ser Ser Pro Ser Ser Glu Gly Ser Leu Ser Gln Arg Gln Arg

245

250

255

Ser Thr Ser Thr Pro Asn Val His Met Val Ser Thr Thr Leu Pro Val

260

265

270

Asp Ser Arg Met Ile Glu Asp Ala Ile Arg Ser His Ser Glu Ser Ala

275

280

285

Ser Pro Ser Ala Leu Ser Ser Ser Pro Asn Asn Leu Ser Pro Thr Gly

290

295

300

Trp Ser Gln Pro Lys Thr Pro Val Pro Ala Gln Arg Glu Arg Ala Pro

305

310

315

320

Val Ser Gly Thr Gln Glu Lys Asn Lys Ile Arg Pro Arg Gly Gln Arg

325

330

335

Asp Ser Ser Tyr Tyr Trp Glu Ile Glu Ala Ser Glu Val Met Leu Ser

340

345

350

154/268

Thr Arg Ile Gly Ser Gly Ser Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp

355

360

365

His Gly Asp Val Ala Val Lys Ile Leu Lys Val Val Asp Pro Thr Pro

370

375

380

Glu Gln Phe Gln Ala Phe Arg Asn Glu Val Ala Val Leu Arg Lys Thr

385

390

395

400

Arg His Val Asn Ile Leu Leu Phe Met Gly Tyr Met Thr Lys Asp Asn

405

410

415

Leu Ala Ile Val Thr Gln Trp Cys Glu Gly Ser Ser Leu Tyr Lys His

420

425

430

Leu His Val Gln Glu Thr Lys Phe Gln Met Phe Gln Leu Ile Asp Ile

435

440

445

Ala Arg Gln Thr Ala Gln Gly Met Asp Tyr Leu His Ala Lys Asn Ile

450

455

460

Ile His Arg Asp Met Lys Ser Asn Asn Ile Phe Leu His Glu Gly Leu

465

470

475

480

Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Lys Ser Arg Trp

155/268

485

490

495

Ser Gly Ser Gln Gln Val Glu Gln Pro Thr Gly Ser Val Leu Trp Met

500

505

510

Ala Pro Glu Val Ile Arg Met Gln Asp Asn Asn Pro Phe Ser Phe Gln

515

520

525

Ser Asp Val Tyr Ser Tyr Gly Ile Val Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly

530

535

540

Glu Leu Pro Tyr Ser His Ile Asn Asn Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met

545

550

555

560

Val Gly Arg Gly Tyr Ala Ser Pro Asp Leu Ser Lys Leu Tyr Lys Asn

565

570

575

Cys Pro Lys Ala Met Lys Arg Leu Val Ala Asp Cys Val Lys Lys Val

580

585

590

Lys Glu Glu Arg Pro Leu Phe Pro Gln Ile Leu Ser Ser Ile Glu Leu

595

600

605

Leu Gln His Ser Leu Pro Lys Ile Asn Arg Ser Ala Ser Glu Pro Ser

610

615

620

156/268

Leu His Arg Ala Ala His Thr Glu Asp Ile Asn Ala Cys Thr Leu Thr  
625                      630                      635                      640

Thr Ser Pro Arg Leu Pro Val Phe  
645

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 480

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 39

Met Ser Asp Val Ala Ile Val Lys Glu Gly Trp Leu His Lys Arg Gly  
1                      5                      10                      15

Glu Tyr Ile Lys Thr Trp Arg Pro Arg Tyr Phe Leu Leu Lys Asn Asp  
20                      25                      30

Gly Thr Phe Ile Gly Tyr Lys Glu Arg Pro Gln Asp Val Asp Gln Arg  
35                      40                      45

Glu Ala Pro Leu Asn Asn Phe Ser Val Ala Gln Cys Gln Leu Met Lys  
50                      55                      60

Thr Glu Arg Pro Arg Pro Asn Thr Phe Ile Ile Arg Cys Leu Gln Trp

157/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Thr Thr Val Ile Glu Arg Thr Phe His Val Glu Thr Pro Glu Glu Arg |     |     |     |
|   | 85  | 90  | 95  |
| Glu Glu Trp Thr Thr Ala Ile Gln Thr Val Ala Asp Gly Leu Lys Lys |     |     |     |
|   | 100 | 105 | 110 |
| Gln Glu Glu Glu Glu Met Asp Phe Arg Ser Gly Ser Pro Ser Asp Asn |     |     |     |
|   | 115 | 120 | 125 |
| Ser Gly Ala Glu Glu Met Glu Val Ser Leu Ala Lys Pro Lys His Arg |     |     |     |
|   | 130 | 135 | 140 |
| Val Thr Met Asn Glu Phe Glu Tyr Leu Lys Leu Leu Gly Lys Gly Thr |     |     |     |
| 145   | 150 | 155 | 160 |
| Phe Gly Lys Val Ile Leu Val Lys Glu Lys Ala Thr Gly Arg Tyr Tyr |     |     |     |
|   | 165 | 170 | 175 |
| Ala Met Lys Ile Leu Lys Lys Glu Val Ile Val Ala Lys Asp Glu Val |     |     |     |
|   | 180 | 185 | 190 |
| Ala His Thr Leu Thr Glu Asn Arg Val Leu Gln Asn Ser Arg His Pro |     |     |     |
|   | 195 | 200 | 205 |

158/268

Phe Leu Thr Ala Leu Lys Tyr Ser Phe Gln Thr His Asp Arg Leu Cys

210

215

220

Phe Val Met Glu Tyr Ala Asn Gly Gly Glu Leu Phe Phe His Leu Ser

225

230

235

240

Arg Glu Arg Val Phe Ser Glu Asp Arg Ala Arg Phe Tyr Gly Ala Glu

245

250

255

Ile Val Ser Ala Leu Asp Tyr Leu His Ser Glu Lys Asn Val Val Tyr

260

265

270

Arg Asp Leu Lys Leu Glu Asn Leu Met Leu Asp Lys Asp Gly His Ile

275

280

285

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Cys Lys Glu Gly Ile Lys Asp Gly Ala

290

295

300

Thr Met Lys Thr Phe Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Glu Val

305

310

315

320

Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Gly Arg Ala Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly

325

330

335

Val Val Met Tyr Glu Met Met Cys Gly Arg Leu Pro Phe Tyr Asn Gln

340

345

350



159/268

Asp His Glu Lys Leu Phe Glu Leu Ile Leu Met Glu Glu Ile Arg Phe

355

360

365

Pro Arg Thr Leu Gly Pro Glu Ala Lys Ser Leu Leu Ser Gly Leu Leu

370

375

380

Lys Lys Asp Pro Lys Gln Arg Leu Gly Gly Gly Ser Glu Asp Ala Lys

385

390

395

400

Glu Ile Met Gln His Arg Phe Phe Ala Gly Ile Val Trp Gln His Val

405

410

415

Tyr Glu Lys Lys Leu Ser Pro Pro Phe Lys Pro Gln Val Thr Ser Glu

420

425

430

Thr Asp Thr Arg Tyr Phe Asp Glu Glu Phe Thr Ala Gln Met Ile Thr

435

440

445

Ile Thr Pro Pro Asp Gln Asp Asp Ser Met Glu Cys Val Asp Ser Glu

450

455

460

Arg Arg Pro His Phe Pro Gln Phe Ser Tyr Ser Ala Ser Ser Thr Ala

465

470

475

480

160/268

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 724

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 40

Met Ser Ala Glu Gly Tyr Gln Tyr Arg Ala Leu Tyr Asp Tyr Lys Lys

1 5 10 15

Glu Arg Glu Glu Asp Ile Asp Leu His Leu Gly Asp Ile Leu Thr Val

20 25 30

Asn Lys Gly Ser Leu Val Ala Leu Gly Phe Ser Asp Gly Gln Glu Ala

35 40 45

Arg Pro Glu Glu Ile Gly Trp Leu Asn Gly Tyr Asn Glu Thr Thr Gly

50 55 60

Glu Arg Gly Asp Phe Pro Gly Thr Tyr Val Glu Tyr Ile Gly Arg Lys

65 70 75 80

Lys Ile Ser Pro Pro Thr Pro Lys Pro Arg Pro Pro Arg Pro Leu Pro

85 90 95

161/268

Val Ala Pro Gly Ser Ser Lys Thr Glu Ala Asp Val Glu Gln Gln Ala

100

105

110

Leu Thr Leu Pro Asp Leu Ala Glu Gln Phe Ala Pro Pro Asp Ile Ala

115

120

125

Pro Pro Leu Leu Ile Lys Leu Val Glu Ala Ile Glu Lys Lys Gly Leu

130

135

140

Glu Cys Ser Thr Leu Tyr Arg Thr Gln Ser Ser Ser Asn Leu Ala Glu

145

150

155

160

Leu Arg Gln Leu Leu Asp Cys Asp Thr Pro Ser Val Asp Leu Glu Met

165

170

175

Ile Asp Val His Val Leu Ala Asp Ala Phe Lys Arg Tyr Leu Leu Asp

180

185

190

Leu Pro Asn Pro Val Ile Pro Ala Ala Val Tyr Ser Glu Met Ile Ser

195

200

205

Leu Ala Pro Glu Val Gln Ser Ser Glu Glu Tyr Ile Gln Leu Leu Lys

210

215

220

Lys Leu Ile Arg Ser Pro Ser Ile Pro His Gln Tyr Trp Leu Thr Leu

162/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 225   | 230 | 235 | 240 |
| Gln Tyr Leu Leu Lys His Phe Phe Lys Leu Ser Gln Thr Ser Ser Lys |     |     |     |
|   | 245 | 250 | 255 |
| Asn Leu Leu Asn Ala Arg Val Leu Ser Glu Ile Phe Ser Pro Met Leu |     |     |     |
|   | 260 | 265 | 270 |
| Phe Arg Phe Ser Ala Ala Ser Ser Asp Asn Thr Glu Asn Leu Ile Lys |     |     |     |
|   | 275 | 280 | 285 |
| Val Ile Glu Ile Leu Ile Ser Thr Glu Trp Asn Glu Arg Gln Pro Ala |     |     |     |
|   | 290 | 295 | 300 |
| Pro Ala Leu Pro Pro Lys Pro Pro Lys Pro Thr Thr Val Ala Asn Asn |     |     |     |
| 305   | 310 | 315 | 320 |
| Gly Met Asn Asn Asn Met Ser Leu Gln Asn Ala Glu Trp Tyr Trp Gly |     |     |     |
|   | 325 | 330 | 335 |
| Asp Ile Ser Arg Glu Glu Val Asn Glu Lys Leu Arg Asp Thr Ala Asp |     |     |     |
|   | 340 | 345 | 350 |
| Gly Thr Phe Leu Val Arg Asp Ala Ser Thr Lys Met His Gly Asp Tyr |     |     |     |
|   | 355 | 360 | 365 |

163/268

Thr Leu Thr Leu Arg Lys Gly Gly Asn Asn Lys Leu Ile Lys Ile Phe

370

375

380

His Arg Asp Gly Lys Tyr Gly Phe Ser Asp Pro Leu Thr Phe Ser Ser

385

390

395

400

Val Val Glu Leu Ile Asn His Tyr Arg Asn Glu Ser Leu Ala Gln Tyr

405

410

415

Asn Pro Lys Leu Asp Val Lys Leu Leu Tyr Pro Val Ser Lys Tyr Gln

420

425

430

Gln Asp Gln Val Val Lys Glu Asp Asn Ile Glu Ala Val Gly Lys Lys

435

440

445

Leu His Glu Tyr Asn Thr Gln Phe Gln Glu Lys Ser Arg Glu Tyr Asp

450

455

460

Arg Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg Thr Ser Gln Glu Ile Gln Met Lys

465

470

475

480

Arg Thr Ala Ile Glu Ala Phe Asn Glu Thr Ile Lys Ile Phe Glu Glu

485

490

495

Gln Cys Gln Thr Gln Glu Arg Tyr Ser Lys Glu Tyr Ile Glu Lys Phe

500

505

510

164/268

Lys Arg Glu Gly Asn Glu Lys Glu Ile Gln Arg Ile Met His Asn Tyr  
515 520 525

Asp Lys Leu Lys Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ile Asp Ser Arg Arg Arg  
530 535 540

Leu Glu Glu Asp Leu Lys Lys Gln Ala Ala Glu Tyr Arg Glu Ile Asp  
545 550 555 560

Lys Arg Met Asn Ser Ile Lys Pro Asp Leu Ile Gln Leu Arg Lys Thr  
565 570 575

Arg Asp Gln Tyr Leu Met Trp Leu Thr Gln Lys Gly Val Arg Gln Lys  
580 585 590

Lys Leu Asn Glu Trp Leu Gly Asn Glu Asn Thr Glu Asp Gln Tyr Ser  
595 600 605

Leu Val Glu Asp Asp Glu Asp Leu Pro His His Asp Glu Lys Thr Trp  
610 615 620

Asn Val Gly Ser Ser Asn Arg Asn Lys Ala Glu Asn Leu Leu Arg Gly  
625 630 635 640

Lys Arg Asp Gly Thr Phe Leu Val Arg Glu Ser Ser Lys Gln Gly Cys

165/268

645

650

655

Tyr Ala Cys Ser Val Val Val Asp Gly Glu Val Lys His Cys Val Ile

660

665

670

Asn Lys Thr Ala Thr Gly Tyr Gly Phe Ala Glu Pro Tyr Asn Leu Tyr

675

680

685

Ser Ser Leu Lys Glu Leu Val Leu His Tyr Gln His Thr Ser Leu Val

690

695

700

Gln His Asn Asp Ser Leu Asn Val Thr Leu Ala Tyr Pro Val Tyr Ala

705

710

715

720

Gln Gln Arg Arg

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 3056

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 41

Met Ser Leu Val Leu Asn Asp Leu Leu Ile Cys Cys Arg Gln Leu Glu

1

5

10

15

166/268

His Asp Arg Ala Thr Glu Arg Lys Lys Glu Val Glu Lys Phe Lys Arg

20

25

30

Leu Ile Arg Asp Pro Glu Thr Ile Lys His Leu Asp Arg His Ser Asp

35

40

45

Ser Lys Gln Gly Lys Tyr Leu Asn Trp Asp Ala Val Phe Arg Phe Leu

50

55

60

Gln Lys Tyr Ile Gln Lys Glu Thr Glu Cys Leu Arg Ile Ala Lys Pro

65

70

75

80

Asn Val Ser Ala Ser Thr Gln Ala Ser Arg Gln Lys Lys Met Gln Glu

85

90

95

Ile Ser Ser Leu Val Lys Tyr Phe Ile Lys Cys Ala Asn Arg Arg Ala

100

105

110

Pro Arg Leu Lys Cys Gln Glu Leu Leu Asn Tyr Ile Met Asp Thr Val

115

120

125

Lys Asp Ser Ser Asn Gly Ala Ile Tyr Gly Ala Asp Cys Ser Asn Ile

130

135

140

Leu Leu Lys Asp Ile Leu Ser Val Arg Lys Tyr Trp Cys Glu Ile Ser



167/268

145                      150                      155                      160

Gln Gln Gln Trp Leu Glu Leu Phe Ser Val Tyr Phe Arg Leu Tyr Leu

165                      170                      175

Lys Pro Ser Gln Asp Val His Arg Val Leu Val Ala Arg Ile Ile His

180                      185                      190

Ala Val Thr Lys Gly Cys Cys Ser Gln Thr Asp Gly Leu Asn Ser Lys

195                      200                      205

Phe Leu Asp Phe Phe Ser Lys Ala Ile Gln Cys Ala Arg Gln Glu Lys

210                      215                      220

Ser Ser Ser Gly Leu Asn His Ile Leu Ala Ala Leu Thr Ile Phe Leu

225                      230                      235                      240

Lys Thr Leu Ala Val Asn Phe Arg Ile Arg Val Cys Glu Leu Gly Asp

245                      250                      255

Glu Ile Leu Pro Thr Leu Leu Tyr Ile Trp Thr Gln His Arg Leu Asn

260                      265                      270

Asp Ser Leu Lys Glu Val Ile Ile Glu Leu Phe Gln Leu Gln Ile Tyr

275                      280                      285

168/268

Ile His His Pro Lys Gly Ala Lys Thr Gln Glu Lys Gly Ala Tyr Glu

290

295

300

Ser Thr Lys Trp Arg Ser Ile Leu Tyr Asn Leu Tyr Asp Leu Leu Val

305

310

315

320

Asn Glu Ile Ser His Ile Gly Ser Arg Gly Lys Tyr Ser Ser Gly Phe

325

330

335

Arg Asn Ile Ala Val Lys Glu Asn Leu Ile Glu Leu Met Ala Asp Ile

340

345

350

Cys His Gln Val Phe Asn Glu Asp Thr Arg Ser Leu Glu Ile Ser Gln

355

360

365

Ser Tyr Thr Thr Thr Gln Arg Glu Ser Ser Asp Tyr Ser Val Pro Cys

370

375

380

Lys Arg Lys Lys Ile Glu Leu Gly Trp Glu Val Ile Lys Asp His Leu

385

390

395

400

Gln Lys Ser Gln Asn Asp Phe Asp Leu Val Pro Trp Leu Gln Ile Ala

405

410

415

Thr Gln Leu Ile Ser Lys Tyr Pro Ala Ser Leu Pro Asn Cys Glu Leu

420

425

430

169/268

Ser Pro Leu Leu Met Ile Leu Ser Gln Leu Leu Pro Gln Gln Arg His

435

440

445

Gly Glu Arg Thr Pro Tyr Val Leu Arg Cys Leu Thr Glu Val Ala Leu

450

455

460

Cys Gln Asp Lys Arg Ser Asn Leu Glu Ser Ser Gln Lys Ser Asp Leu

465

470

475

480

Leu Lys Leu Trp Asn Lys Ile Trp Cys Ile Thr Phe Arg Gly Ile Ser

485

490

495

Ser Glu Gln Ile Gln Ala Glu Asn Phe Gly Leu Leu Gly Ala Ile Ile

500

505

510

Gln Gly Ser Leu Val Glu Val Asp Arg Glu Phe Trp Lys Leu Phe Thr

515

520

525

Gly Ser Ala Cys Arg Pro Ser Cys Pro Ala Val Cys Cys Leu Thr Leu

530

535

540

Ala Leu Thr Thr Ser Ile Val Pro Gly Ala Val Lys Met Gly Ile Glu

545

550

555

560

Gln Asn Met Cys Glu Val Asn Arg Ser Phe Ser Leu Lys Glu Ser Ile

170/268

565

570

575

Met Lys Trp Leu Leu Phe Tyr Gln Leu Glu Gly Asp Leu Glu Asn Ser

580

585

590

Thr Glu Val Pro Pro Ile Leu His Ser Asn Phe Pro His Leu Val Leu

595

600

605

Glu Lys Ile Leu Val Ser Leu Thr Met Lys Asn Cys Lys Ala Ala Met

610

615

620

Asn Phe Phe Gln Ser Val Pro Glu Cys Glu His His Gln Lys Asp Lys

625

630

635

640

Glu Glu Leu Ser Phe Ser Glu Val Glu Glu Leu Phe Leu Gln Thr Thr

645

650

655

Phe Asp Lys Met Asp Phe Leu Thr Ile Val Arg Glu Cys Gly Ile Glu

660

665

670

Lys His Gln Ser Ser Ile Gly Phe Ser Val His Gln Asn Leu Lys Glu

675

680

685

Ser Leu Asp Arg Cys Leu Leu Gly Leu Ser Glu Gln Leu Leu Asn Asn

690

695

700

171/268

Tyr Ser Ser Glu Ile Thr Asn Ser Glu Thr Leu Val Arg Cys Ser Arg

705 710 715 720

Leu Leu Val Gly Val Leu Gly Cys Tyr Cys Tyr Met Gly Val Ile Ala

725 730 735

Glu Glu Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Leu Phe Gln Lys Ala Asn Ser Leu

740 745 750

Met Gln Cys Ala Gly Glu Ser Ile Thr Leu Phe Lys Asn Lys Thr Asn

755 760 765

Glu Glu Phe Arg Ile Gly Ser Leu Arg Asn Met Met Gln Leu Cys Thr

770 775 780

Arg Cys Leu Ser Asn Cys Thr Lys Lys Ser Pro Asn Lys Ile Ala Ser

785 790 795 800

Gly Phe Phe Leu Arg Leu Leu Thr Ser Lys Leu Met Asn Asp Ile Ala

805 810 815

Asp Ile Cys Lys Ser Leu Ala Ser Phe Ile Lys Lys Pro Phe Asp Arg

820 825 830

Gly Glu Val Glu Ser Met Glu Asp Asp Thr Asn Gly Asn Leu Met Glu

835 840 845

172/268

Val Glu Asp Gln Ser Ser Met Asn Leu Phe Asn Asp Tyr Pro Asp Ser  
850 855 860

Ser Val Ser Asp Ala Asn Glu Pro Gly Glu Ser Gln Ser Thr Ile Gly  
865 870 875 880

Ala Ile Asn Pro Leu Ala Glu Glu Tyr Leu Ser Lys Gln Asp Leu Leu  
885 890 895

Phe Leu Asp Met Leu Lys Phe Leu Cys Leu Cys Val Thr Thr Ala Gln  
900 905 910

Thr Asn Thr Val Ser Phe Arg Ala Ala Asp Ile Arg Arg Lys Leu Leu  
915 920 925

Met Leu Ile Asp Ser Ser Thr Leu Glu Pro Thr Lys Ser Leu His Leu  
930 935 940

His Met Tyr Leu Met Leu Leu Lys Glu Leu Pro Gly Glu Glu Tyr Pro  
945 950 955 960

Leu Pro Met Glu Asp Val Leu Glu Leu Leu Lys Pro Leu Ser Asn Val  
965 970 975

Cys Ser Leu Tyr Arg Arg Asp Gln Asp Val Cys Lys Thr Ile Leu Asn

173/268

|   |      |      |
|---|------|------|
| 980   | 985  | 990  |
| His Val Leu His Val Val Lys Asn Leu Gly Gln Ser Asn Met Asp Ser |      |      |
| 995   | 1000 | 1005 |
| Glu Asn Thr Arg Asp Ala Gln Gly Gln Phe Leu Thr Val Ile Gly Ala |      |      |
| 1010  | 1015 | 1020 |
| Phe Trp His Leu Thr Lys Glu Arg Lys Tyr Ile Phe Ser Val Arg Met |      |      |
| 1025  | 1030 | 1035 |
| 1040  |      |      |
| Ala Leu Val Asn Cys Leu Lys Thr Leu Leu Glu Ala Asp Pro Tyr Ser |      |      |
| 1045  | 1050 | 1055 |
| Lys Trp Ala Ile Leu Asn Val Met Gly Lys Asp Phe Pro Val Asn Glu |      |      |
| 1060  | 1065 | 1070 |
| Val Phe Thr Gln Phe Leu Ala Asp Asn His His Gln Val Arg Met Leu |      |      |
| 1075  | 1080 | 1085 |
| Ala Ala Glu Ser Ile Asn Arg Leu Phe Gln Asp Thr Lys Gly Asp Ser |      |      |
| 1090  | 1095 | 1100 |
| Ser Arg Leu Leu Lys Ala Leu Pro Leu Lys Leu Gln Gln Thr Ala Phe |      |      |
| 1105  | 1110 | 1115 |
| 1120  |      |      |

174/268

Glu Asn Ala Tyr Leu Lys Ala Gln Glu Gly Met Arg Glu Met Ser His

1125

1130

1135

Ser Ala Glu Asn Pro Glu Thr Leu Asp Glu Ile Tyr Asn Arg Lys Ser

1140

1145

1150

Val Leu Leu Thr Leu Ile Ala Val Val Leu Ser Cys Ser Pro Ile Cys

1155

1160

1165

Glu Lys Gln Ala Leu Phe Ala Leu Cys Lys Ser Val Lys Glu Asn Gly

1170

1175

1180

Leu Glu Pro His Leu Val Lys Lys Val Leu Glu Lys Val Ser Glu Thr

1185

1190

1195

1200

Phe Gly Tyr Arg Arg Leu Glu Asp Phe Met Ala Ser His Leu Asp Tyr

1205

1210

1215

Leu Val Leu Glu Trp Leu Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr Asn Leu Ser

1220

1225

1230

Ser Phe Pro Phe Ile Leu Leu Asn Tyr Thr Asn Ile Glu Asp Phe Tyr

1235

1240

1245

Arg Ser Cys Tyr Lys Val Leu Ile Pro His Leu Val Ile Arg Ser His

1250

1255

1260



175/268

Phe Asp Glu Val Lys Ser Ile Ala Asn Gln Ile Gln Glu Asp Trp Lys

1265

1270

1275

1280

Ser Leu Leu Thr Asp Cys Phe Pro Lys Ile Leu Val Asn Ile Leu Pro

1285

1290

1295

Tyr Phe Ala Tyr Glu Gly Thr Arg Asp Ser Gly Met Ala Gln Gln Arg

1300

1305

1310

Glu Thr Ala Thr Lys Val Tyr Asp Met Leu Lys Ser Glu Asn Leu Leu

1315

1320

1325

Gly Lys Gln Ile Asp His Leu Phe Ile Ser Asn Leu Pro Glu Ile Val

1330

1335

1340

Val Glu Leu Leu Met Thr Leu His Glu Pro Ala Asn Ser Ser Ala Ser

1345

1350

1355

1360

Gln Ser Thr Asp Leu Cys Asp Phe Ser Gly Asp Leu Asp Pro Ala Pro

1365

1370

1375

Asn Pro Pro His Phe Pro Ser His Val Ile Lys Ala Thr Phe Ala Tyr

1380

1385

1390

Ile Ser Asn Cys His Lys Thr Lys Leu Lys Ser Ile Leu Glu Ile Leu

176/268

1395

1400

1405

Ser Lys Ser Pro Asp Ser Tyr Gln Lys Ile Leu Leu Ala Ile Cys Glu

1410

1415

1420

Gln Ala Ala Glu Thr Asn Asn Val Tyr Lys Lys His Arg Ile Leu Lys

1425

1430

1435

1440

Ile Tyr His Leu Phe Val Ser Leu Leu Leu Lys Asp Ile Lys Ser Gly

1445

1450

1455

Leu Gly Gly Ala Trp Ala Phe Val Leu Arg Asp Val Ile Tyr Thr Leu

1460

1465

1470

Ile His Tyr Ile Asn Gln Arg Pro Ser Cys Ile Met Asp Val Ser Leu

1475

1480

1485

Arg Ser Phe Ser Leu Cys Cys Asp Leu Leu Ser Gln Val Cys Gln Thr

1490

1495

1500

Ala Val Thr Tyr Cys Lys Asp Ala Leu Glu Asn His Leu His Val Ile

1505

1510

1515

1520

Val Gly Thr Leu Ile Pro Leu Val Tyr Glu Gln Val Glu Val Gln Lys

1525

1530

1535

177/268

Gln Val Leu Asp Leu Leu Lys Tyr Leu Val Ile Asp Asn Lys Asp Asn

1540

1545

1550

Glu Asn Leu Tyr Ile Thr Ile Lys Leu Leu Asp Pro Phe Pro Asp His

1555

1560

1565

Val Val Phe Lys Asp Leu Arg Ile Thr Gln Gln Lys Ile Lys Tyr Ser

1570

1575

1580

Arg Gly Pro Phe Ser Leu Leu Glu Glu Ile Asn His Phe Leu Ser Val

1585

1590

1595

1600

Ser Val Tyr Asp Ala Leu Pro Leu Thr Arg Leu Glu Gly Leu Lys Asp

1605

1610

1615

Leu Arg Arg Gln Leu Glu Leu His Lys Asp Gln Met Val Asp Ile Met

1620

1625

1630

Arg Ala Ser Gln Asp Asn Pro Gln Asp Gly Ile Met Val Lys Leu Val

1635

1640

1645

Val Asn Leu Leu Gln Leu Ser Lys Met Ala Ile Asn His Thr Gly Glu

1650

1655

1660

Lys Glu Val Leu Glu Ala Val Gly Ser Cys Leu Gly Glu Val Gly Pro

1665

1670

1675

1680

178/268

Ile Asp Phe Ser Thr Ile Ala Ile Gln His Ser Lys Asp Ala Ser Tyr

1685

1690

1695

Thr Lys Ala Leu Lys Leu Phe Glu Asp Lys Glu Leu Gln Trp Thr Phe

1700

1705

1710

Ile Met Leu Thr Tyr Leu Asn Asn Thr Leu Val Glu Asp Cys Val Lys

1715

1720

1725

Val Arg Ser Ala Ala Val Thr Cys Leu Lys Asn Ile Leu Ala Thr Lys

1730

1735

1740

Thr Gly His Ser Phe Trp Glu Ile Tyr Lys Met Thr Thr Asp Pro Met

1745

1750

1755

1760

Leu Ala Tyr Leu Gln Pro Phe Arg Thr Ser Arg Lys Lys Phe Leu Glu

1765

1770

1775

Val Pro Arg Phe Asp Lys Glu Asn Pro Phe Glu Gly Leu Asp Asp Ile

1780

1785

1790

Asn Leu Trp Ile Pro Leu Ser Glu Asn His Asp Ile Trp Ile Lys Thr

1795

1800

1805

Leu Thr Cys Ala Phe Leu Asp Ser Gly Gly Thr Lys Cys Glu Ile Leu

179/268

1810

1815

1820

Gln Leu Leu Lys Pro Met Cys Glu Val Lys Thr Asp Phe Cys Gln Thr

1825

1830

1835

1840

Val Leu Pro Tyr Leu Ile His Asp Ile Leu Leu Gln Asp Thr Asn Glu

1845

1850

1855

Ser Trp Arg Asn Leu Leu Ser Thr His Val Gln Gly Phe Phe Thr Ser

1860

1865

1870

Cys Leu Arg His Phe Ser Gln Thr Ser Arg Ser Thr Thr Pro Ala Asn

1875

1880

1885

Leu Asp Ser Glu Ser Glu His Phe Phe Arg Cys Cys Leu Asp Lys Lys

1890

1895

1900

Ser Gln Arg Thr Met Leu Ala Val Val Asp Tyr Met Arg Arg Gln Lys

1905

1910

1915

1920

Arg Pro Ser Ser Gly Thr Ile Phe Asn Asp Ala Phe Trp Leu Asp Leu

1925

1930

1935

Asn Tyr Leu Glu Val Ala Lys Val Ala Gln Ser Cys Ala Ala His Phe

1940

1945

1950

180/268

Thr Ala Leu Leu Tyr Ala Glu Ile Tyr Ala Asp Lys Lys Ser Met Asp

1955

1960

1965

Asp Gln Glu Lys Arg Ser Leu Ala Phe Glu Glu Gly Ser Gln Ser Thr

1970

1975

1980

Thr Ile Ser Ser Leu Ser Glu Lys Ser Lys Glu Glu Thr Gly Ile Ser

1985

1990

1995

2000

Leu Gln Asp Leu Leu Leu Glu Ile Tyr Arg Ser Ile Gly Glu Pro Asp

2005

2010

2015

Ser Leu Tyr Gly Cys Gly Gly Gly Lys Met Leu Gln Pro Ile Thr Arg

2020

2025

2030

Leu Arg Thr Tyr Glu His Glu Ala Met Trp Gly Lys Ala Leu Val Thr

2035

2040

2045

Tyr Asp Leu Glu Thr Ala Ile Pro Ser Ser Thr Arg Gln Ala Gly Ile

2050

2055

2060

Ile Gln Ala Leu Gln Asn Leu Gly Leu Cys His Ile Leu Ser Val Tyr

2065

2070

2075

2080

Leu Lys Gly Leu Asp Tyr Glu Asn Lys Asp Trp Cys Pro Glu Leu Glu

2085

2090

2095

181/268

Glu Leu His Tyr Gln Ala Ala Trp Arg Asn Met Gln Trp Asp His Cys

2100

2105

2110

Thr Ser Val Ser Lys Glu Val Glu Gly Thr Ser Tyr His Glu Ser Leu

2115

2120

2125

Tyr Asn Ala Leu Gln Ser Leu Arg Asp Arg Glu Phe Ser Thr Phe Tyr

2130

2135

2140

Glu Ser Leu Lys Tyr Ala Arg Val Lys Glu Val Glu Glu Met Cys Lys

2145

2150

2155

2160

Arg Ser Leu Glu Ser Val Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr Leu Ser Arg Leu

2165

2170

2175

Gln Ala Ile Gly Glu Leu Glu Ser Ile Gly Glu Leu Phe Ser Arg Ser

2180

2185

2190

Val Thr His Arg Gln Leu Ser Glu Val Tyr Ile Lys Trp Gln Lys His

2195

2200

2205

Ser Gln Leu Leu Lys Asp Ser Asp Phe Ser Phe Gln Glu Pro Ile Met

2210

2215

2220

Ala Leu Arg Thr Val Ile Leu Glu Ile Leu Met Glu Lys Glu Met Asp

182/268

2225                      2230                      2235                      2240

Asn Ser Gln Arg Glu Cys Ile Lys Asp Ile Leu Thr Lys His Leu Val

2245                      2250                      2255

Glu Leu Ser Ile Leu Ala Arg Thr Phe Lys Asn Thr Gln Leu Pro Glu

2260                      2265                      2270

Arg Ala Ile Phe Gln Ile Lys Gln Tyr Asn Ser Val Ser Cys Gly Val

2275                      2280                      2285

Ser Glu Trp Gln Leu Glu Glu Ala Gln Val Phe Trp Ala Lys Lys Glu

2290                      2295                      2300

Gln Ser Leu Ala Leu Ser Ile Leu Lys Gln Met Ile Lys Lys Leu Asp

2305                      2310                      2315                      2320

Ala Ser Cys Ala Ala Asn Asn Pro Ser Leu Lys Leu Thr Tyr Thr Glu

2325                      2330                      2335

Cys Leu Arg Val Cys Gly Asn Trp Leu Ala Glu Thr Cys Leu Glu Asn

2340                      2345                      2350

Pro Ala Val Ile Met Gln Thr Tyr Leu Glu Lys Ala Val Glu Val Ala

2355                      2360                      2365



183/268

Gly Asn Tyr Asp Gly Glu Ser Ser Asp Glu Leu Arg Asn Gly Lys Met

2370

2375

2380

Lys Ala Phe Leu Ser Leu Ala Arg Phe Ser Asp Thr Gln Tyr Gln Arg

2385

2390

2395

2400

Ile Glu Asn Tyr Met Lys Ser Ser Glu Phe Glu Asn Lys Gln Ala Leu

2405

2410

2415

Leu Lys Arg Ala Lys Glu Glu Val Gly Leu Leu Arg Glu His Lys Ile

2420

2425

2430

Gln Thr Asn Arg Tyr Thr Val Lys Val Gln Arg Glu Leu Glu Leu Asp

2435

2440

2445

Glu Leu Ala Leu Arg Ala Leu Lys Glu Asp Arg Lys Arg Phe Leu Cys

2450

2455

2460

Lys Ala Val Glu Asn Tyr Ile Asn Cys Leu Leu Ser Gly Glu Glu His

2465

2470

2475

2480

Asp Met Trp Val Phe Arg Leu Cys Ser Leu Trp Leu Glu Asn Ser Gly

2485

2490

2495

Val Ser Glu Val Asn Gly Met Met Lys Arg Asp Gly Met Lys Ile Pro

2500

2505

2510

184/268

Thr Tyr Lys Phe Leu Pro Leu Met Tyr Gln Leu Ala Ala Arg Met Gly

2515

2520

2525

Thr Lys Met Met Gly Gly Leu Gly Phe His Glu Val Leu Asn Asn Leu

2530

2535

2540

Ile Ser Arg Ile Ser Met Asp His Pro His His Thr Leu Phe Ile Ile

2545

2550

2555

2560

Leu Ala Leu Ala Asn Ala Asn Arg Asp Glu Phe Leu Thr Lys Pro Glu

2565

2570

2575

Val Ala Arg Arg Ser Arg Ile Thr Lys Asn Val Pro Lys Gln Ser Ser

2580

2585

2590

Gln Leu Asp Glu Asp Arg Thr Glu Ala Ala Asn Arg Ile Ile Cys Thr

2595

2600

2605

Ile Arg Ser Arg Arg Pro Gln Met Val Arg Ser Val Glu Ala Leu Cys

2610

2615

2620

Asp Ala Tyr Ile Ile Leu Ala Asn Leu Asp Ala Thr Gln Trp Lys Thr

2625

2630

2635

2640

Gln Arg Lys Gly Ile Asn Ile Pro Ala Asp Gln Pro Ile Thr Lys Leu

185/268

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
| 2645  | 2650 | 2655 |      |
| Lys Asn Leu Glu Asp Val Val Val Pro Thr Met Glu Ile Lys Val Asp |      |      |      |
| 2660  | 2665 | 2670 |      |
| His Thr Gly Glu Tyr Gly Asn Leu Val Thr Ile Gln Ser Phe Lys Ala |      |      |      |
| 2675  | 2680 | 2685 |      |
| Glu Phe Arg Leu Ala Gly Gly Val Asn Leu Pro Lys Ile Ile Asp Cys |      |      |      |
| 2690  | 2695 | 2700 |      |
| Val Gly Ser Asp Gly Lys Glu Arg Arg Gln Leu Val Lys Gly Arg Asp |      |      |      |
| 2705  | 2710 | 2715 | 2720 |
| Asp Leu Arg Gln Asp Ala Val Met Gln Gln Val Phe Gln Met Cys Asn |      |      |      |
| 2725  | 2730 | 2735 |      |
| Thr Leu Leu Gln Arg Asn Thr Glu Thr Arg Lys Arg Lys Leu Thr Ile |      |      |      |
| 2740  | 2745 | 2750 |      |
| Cys Thr Tyr Lys Val Val Pro Leu Ser Gln Arg Ser Gly Val Leu Glu |      |      |      |
| 2755  | 2760 | 2765 |      |
| Trp Cys Thr Gly Thr Val Pro Ile Gly Glu Phe Leu Val Asn Asn Glu |      |      |      |
| 2770  | 2775 | 2780 |      |

186/268

Asp Gly Ala His Lys Arg Tyr Arg Pro Asn Asp Phe Ser Ala Phe Gln

2785 2790 2795 2800

Cys Gln Lys Lys Met Met Glu Val Gln Lys Lys Ser Phe Glu Glu Lys

2805 2810 2815

Tyr Glu Val Phe Met Asp Val Cys Gln Asn Phe Gln Pro Val Phe Arg

2820 2825 2830

Tyr Phe Cys Met Glu Lys Phe Leu Asp Pro Ala Ile Trp Phe Glu Lys

2835 2840 2845

Arg Leu Ala Tyr Thr Arg Ser Val Ala Thr Ser Ser Ile Val Gly Tyr

2850 2855 2860

Ile Leu Gly Leu Gly Asp Arg His Val Gln Asn Ile Leu Ile Asn Glu

2865 2870 2875 2880

Gln Ser Ala Glu Leu Val His Ile Asp Leu Gly Val Ala Phe Glu Gln

2885 2890 2895

Gly Lys Ile Leu Pro Thr Pro Glu Thr Val Pro Phe Arg Leu Thr Arg

2900 2905 2910

Asp Ile Val Asp Gly Met Gly Ile Thr Gly Val Glu Gly Val Phe Arg

2915 2920 2925

187/268

Arg Cys Cys Glu Lys Thr Met Glu Val Met Arg Asn Ser Gln Glu Thr

2930

2935

2940

Leu Leu Thr Ile Val Glu Val Leu Leu Tyr Asp Pro Leu Phe Asp Trp

2945

2950

2955

2960

Thr Met Asn Pro Leu Lys Ala Leu Tyr Leu Gln Gln Arg Pro Glu Asp

2965

2970

2975

Glu Thr Glu Leu His Pro Thr Leu Asn Ala Asp Asp Gln Glu Cys Lys

2980

2985

2990

Arg Asn Leu Ser Asp Ile Asp Gln Ser Phe Asp Lys Val Ala Glu Arg

2995

3000

3005

Val Leu Met Arg Leu Gln Glu Lys Leu Lys Gly Val Glu Glu Gly Thr

3010

3015

3020

Val Leu Ser Val Gly Gly Gln Val Asn Leu Leu Ile Gln Gln Ala Ile

3025

3030

3035

3040

Asp Pro Lys Asn Leu Ser Arg Leu Phe Pro Gly Trp Lys Ala Trp Val

3045

3050

3055

188/268

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 450

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 42

Met Ser Ala Ile Gln Ala Ala Trp Pro Ser Gly Thr Glu Cys Ile Ala

1

5

10

15

Lys Tyr Asn Phe His Gly Thr Ala Glu Gln Asp Leu Pro Phe Cys Lys

20

25

30

Gly Asp Val Leu Thr Ile Val Ala Val Thr Lys Asp Pro Asn Trp Tyr

35

40

45

Lys Ala Lys Asn Lys Val Gly Arg Glu Gly Ile Ile Pro Ala Asn Tyr

50

55

60

Val Gln Lys Arg Glu Gly Val Lys Ala Gly Thr Lys Leu Ser Leu Met

65

70

75

80

Pro Trp Phe His Gly Lys Ile Thr Arg Glu Gln Ala Glu Arg Leu Leu

85

90

95

189/268

Tyr Pro Pro Glu Thr Gly Leu Phe Leu Val Arg Glu Ser Thr Asn Tyr  
100 105 110

Pro Gly Asp Tyr Thr Leu Cys Val Ser Cys Asp Gly Lys Val Glu His  
115 120 125

Tyr Arg Ile Met Tyr His Ala Ser Lys Leu Ser Ile Asp Glu Glu Val  
130 135 140

Tyr Phe Glu Asn Leu Met Gln Leu Val Glu His Tyr Thr Ser Asp Ala  
145 150 155 160

Asp Gly Leu Cys Thr Arg Leu Ile Lys Pro Lys Val Met Glu Gly Thr  
165 170 175

Val Ala Ala Gln Asp Glu Phe Tyr Arg Ser Gly Trp Ala Leu Asn Met  
180 185 190

Lys Glu Leu Lys Leu Leu Gln Thr Ile Gly Lys Gly Glu Phe Gly Asp  
195 200 205

Val Met Leu Gly Asp Tyr Arg Gly Asn Lys Val Ala Val Lys Cys Ile  
210 215 220

Lys Asn Asp Ala Thr Ala Gln Ala Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val Met

190/268

225                      230                      235                      240

Thr Gln Leu Arg His Ser Asn Leu Val Gln Leu Leu Gly Val Ile Val

245                      250                      255

Glu Glu Lys Gly Gly Leu Tyr Ile Val Thr Glu Tyr Met Ala Lys Gly

260                      265                      270

Ser Leu Val Asp Tyr Leu Arg Ser Arg Gly Arg Ser Val Leu Gly Gly

275                      280                      285

Asp Cys Leu Leu Lys Phe Ser Leu Asp Val Cys Glu Ala Met Glu Tyr

290                      295                      300

Leu Glu Gly Asn Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val

305                      310                      315                      320

Leu Val Ser Glu Asp Asn Val Ala Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Thr

325                      330                      335

Lys Glu Ala Ser Ser Thr Gln Asp Thr Gly Lys Leu Pro Val Lys Trp

340                      345                      350

Thr Ala Pro Glu Ala Leu Arg Glu Lys Lys Phe Ser Thr Lys Ser Asp

355                      360                      365



191/268

Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Tyr Ser Phe Gly Arg

370

375

380

Val Pro Tyr Pro Arg Ile Pro Leu Lys Asp Val Val Pro Arg Val Glu

385

390

395

400

Lys Gly Tyr Lys Met Asp Ala Pro Asp Gly Cys Pro Pro Ala Val Tyr

405

410

415

Glu Val Met Lys Asn Cys Trp His Leu Asp Ala Ala Met Arg Pro Ser

420

425

430

Phe Leu Gln Leu Arg Glu Gln Leu Glu His Ile Lys Thr His Glu Leu

435

440

445

His Leu

450

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 1142

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 43

Met Ala Phe Cys Ala Lys Met Arg Ser Ser Lys Lys Thr Glu Val Asn

192/268

|   |     |     |    |
|---|-----|-----|----|
| 1   | 5   | 10  | 15 |
| Leu Glu Ala Pro Glu Pro Gly Val Glu Val Ile Phe Tyr Leu Ser Asp |     |     |    |
| 20  | 25  | 30  |    |
| Arg Glu Pro Leu Arg Leu Gly Ser Gly Glu Tyr Thr Ala Glu Glu Leu |     |     |    |
| 35  | 40  | 45  |    |
| Cys Ile Arg Ala Ala Gln Ala Cys Arg Ile Ser Pro Leu Cys His Asn |     |     |    |
| 50  | 55  | 60  |    |
| Leu Phe Ala Leu Tyr Asp Glu Asn Thr Lys Leu Trp Tyr Ala Pro Asn |     |     |    |
| 65  | 70  | 75  | 80 |
| Arg Thr Ile Thr Val Asp Asp Lys Met Ser Leu Arg Leu His Tyr Arg |     |     |    |
| 85  | 90  | 95  |    |
| Met Arg Phe Tyr Phe Thr Asn Trp His Gly Thr Asn Asp Asn Glu Gln |     |     |    |
| 100   | 105 | 110 |    |
| Ser Val Trp Arg His Ser Pro Lys Lys Gln Lys Asn Gly Tyr Glu Lys |     |     |    |
| 115   | 120 | 125 |    |
| Lys Lys Ile Pro Asp Ala Thr Pro Leu Leu Asp Ala Ser Ser Leu Glu |     |     |    |
| 130   | 135 | 140 |    |

193/268

Tyr Leu Phe Ala Gln Gly Gln Tyr Asp Leu Val Lys Cys Leu Ala Pro

145 150 155 160

Ile Arg Asp Pro Lys Thr Glu Gln Asp Gly His Asp Ile Glu Asn Glu

165 170 175

Cys Leu Gly Met Ala Val Leu Ala Ile Ser His Tyr Ala Met Met Lys

180 185 190

Lys Met Gln Leu Pro Glu Leu Pro Lys Asp Ile Ser Tyr Lys Arg Tyr

195 200 205

Ile Pro Glu Thr Leu Asn Lys Ser Ile Arg Gln Arg Asn Leu Leu Thr

210 215 220

Arg Met Arg Ile Asn Asn Val Phe Lys Asp Phe Leu Lys Glu Phe Asn

225 230 235 240

Asn Lys Thr Ile Cys Asp Ser Ser Val Ser Thr His Asp Leu Lys Val

245 250 255

Lys Tyr Leu Ala Thr Leu Glu Thr Leu Thr Lys His Tyr Gly Ala Glu

260 265 270

Ile Phe Glu Thr Ser Met Leu Leu Ile Ser Ser Glu Asn Glu Met Asn

275 280 285

194/268

Trp Phe His Ser Asn Asp Gly Gly Asn Val Leu Tyr Tyr Glu Val Met  
290 295 300

Val Thr Gly Asn Leu Gly Ile Gln Trp Arg His Lys Pro Asn Val Val  
305 310 315 320

Ser Val Glu Lys Glu Lys Asn Lys Leu Lys Arg Lys Lys Leu Glu Asn  
325 330 335

Lys Asp Lys Lys Asp Glu Glu Lys Asn Lys Ile Arg Glu Glu Trp Asn  
340 345 350

Asn Phe Ser Phe Phe Pro Glu Ile Thr His Ile Val Ile Lys Glu Ser  
355 360 365

Val Val Ser Ile Asn Lys Gln Asp Asn Lys Lys Met Glu Leu Lys Leu  
370 375 380

Ser Ser His Glu Glu Ala Leu Ser Phe Val Ser Leu Val Asp Gly Tyr  
385 390 395 400

Phe Arg Leu Thr Ala Asp Ala His His Tyr Leu Cys Thr Asp Val Ala  
405 410 415

Pro Pro Leu Ile Val His Asn Ile Gln Asn Gly Cys His Gly Pro Ile

195/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 420   | 425 | 430 |     |
| Cys Thr Glu Tyr Ala Ile Asn Lys Leu Arg Gln Glu Gly Ser Glu Glu |     |     |     |
| 435   | 440 | 445 |     |
| Gly Met Tyr Val Leu Arg Trp Ser Cys Thr Asp Phe Asp Asn Ile Leu |     |     |     |
| 450   | 455 | 460 |     |
| Met Thr Val Thr Cys Phe Glu Lys Ser Glu Gln Val Gln Gly Ala Gln |     |     |     |
| 465   | 470 | 475 | 480 |
| Lys Gln Phe Lys Asn Phe Gln Ile Glu Val Gln Lys Gly Arg Tyr Ser |     |     |     |
| 485   | 490 | 495 |     |
| Leu His Gly Ser Asp Arg Ser Phe Pro Ser Leu Gly Asp Leu Met Ser |     |     |     |
| 500   | 505 | 510 |     |
| His Leu Lys Lys Gln Ile Leu Arg Thr Asp Asn Ile Ser Phe Met Leu |     |     |     |
| 515   | 520 | 525 |     |
| Lys Arg Cys Cys Gln Pro Lys Pro Arg Glu Ile Ser Asn Leu Leu Val |     |     |     |
| 530   | 535 | 540 |     |
| Ala Thr Lys Lys Ala Gln Glu Trp Gln Pro Val Tyr Pro Met Ser Gln |     |     |     |
| 545   | 550 | 555 | 560 |

196/268

Leu Ser Phe Asp Arg Ile Leu Lys Lys Asp Leu Val Gln Gly Glu His

565

570

575

Leu Gly Arg Gly Thr Arg Thr His Ile Tyr Ser Gly Thr Leu Met Asp

580

585

590

Tyr Lys Asp Asp Glu Gly Thr Ser Glu Glu Lys Lys Ile Lys Val Ile

595

600

605

Leu Lys Val Leu Asp Pro Ser His Arg Asp Ile Ser Leu Ala Phe Phe

610

615

620

Glu Ala Ala Ser Met Met Arg Gln Val Ser His Lys His Ile Val Tyr

625

630

635

640

Leu Tyr Gly Val Cys Val Arg Asp Val Glu Asn Ile Met Val Glu Glu

645

650

655

Phe Val Glu Gly Gly Pro Leu Asp Leu Phe Met His Arg Lys Ser Asp

660

665

670

Val Leu Thr Thr Pro Trp Lys Phe Lys Val Ala Lys Gln Leu Ala Ser

675

680

685

Ala Leu Ser Tyr Leu Glu Asp Lys Asp Leu Val His Gly Asn Val Cys

690

695

700

197/268

Thr Lys Asn Leu Leu Leu Ala Arg Glu Gly Ile Asp Ser Glu Cys Gly  
705 710 715 720

Pro Phe Ile Lys Leu Ser Asp Pro Gly Ile Pro Ile Thr Val Leu Ser  
725 730 735

Arg Gln Glu Cys Ile Glu Arg Ile Pro Trp Ile Ala Pro Glu Cys Val  
740 745 750

Glu Asp Ser Lys Asn Leu Ser Val Ala Ala Asp Lys Trp Ser Phe Gly  
755 760 765

Thr Thr Leu Trp Glu Ile Cys Tyr Asn Gly Glu Ile Pro Leu Lys Asp  
770 775 780

Lys Thr Leu Ile Glu Lys Glu Arg Phe Tyr Glu Ser Arg Cys Arg Pro  
785 790 795 800

Val Thr Pro Ser Cys Lys Glu Leu Ala Asp Leu Met Thr Arg Cys Met  
805 810 815

Asn Tyr Asp Pro Asn Gln Arg Pro Phe Phe Arg Ala Ile Met Arg Asp  
820 825 830

Ile Asn Lys Leu Glu Glu Gln Asn Pro Asp Ile Val Ser Arg Lys Lys

198/268

835

840

845

Asn Gln Pro Thr Glu Val Asp Pro Thr His Phe Glu Lys Arg Phe Leu

850

855

860

Lys Arg Ile Arg Asp Leu Gly Glu Gly His Phe Gly Lys Val Glu Leu

865

870

875

880

Cys Arg Tyr Asp Pro Glu Asp Asn Thr Gly Glu Gln Val Ala Val Lys

885

890

895

Ser Leu Lys Pro Glu Ser Gly Gly Asn His Ile Ala Asp Leu Lys Lys

900

905

910

Glu Ile Glu Ile Leu Arg Asn Leu Tyr His Glu Asn Ile Val Lys Tyr

915

920

925

Lys Gly Ile Cys Thr Glu Asp Gly Gly Asn Gly Ile Lys Leu Ile Met

930

935

940

Glu Phe Leu Pro Ser Gly Ser Leu Lys Glu Tyr Leu Pro Lys Asn Lys

945

950

955

960

Asn Lys Ile Asn Leu Lys Gln Gln Leu Lys Tyr Ala Val Gln Ile Cys

965

970

975



199/268

Lys Gly Met Asp Tyr Leu Gly Ser Arg Gln Tyr Val His Arg Asp Leu

980

985

990

Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Glu Ser Glu His Gln Val Lys Ile Gly

995

1000

1005

Asp Phe Gly Leu Thr Lys Ala Ile Glu Thr Asp Lys Glu Tyr Tyr Thr

1010

1015

1020

Val Lys Asp Asp Arg Asp Ser Pro Val Phe Trp Tyr Ala Pro Glu Cys

1025

1030

1035

1040

Leu Met Gln Ser Lys Phe Tyr Ile Ala Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly

1045

1050

1055

Val Thr Leu His Glu Leu Leu Thr Tyr Cys Asp Ser Asp Ser Ser Pro

1060

1065

1070

Met Ala Leu Phe Leu Lys Met Ile Gly Pro Thr His Gly Gln Met Thr

1075

1080

1085

Val Thr Arg Leu Val Asn Thr Leu Lys Glu Gly Lys Arg Leu Pro Cys

1090

1095

1100

Pro Pro Asn Cys Pro Asp Glu Val Tyr Gln Leu Met Arg Lys Cys Trp

1105

1110

1115

1120

200/268

Glu Phe Gln Pro Ser Asn Arg Thr Ser Phe Gln Asn Leu Ile Glu Gly

1125

1130

1135

Phe Glu Ala Leu Leu Lys

1140

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 1338

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 44

Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser

1

5

10

15

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro

20

25

30

Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr

35

40

45

Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro

50

55

60

201/268

Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala

65

70

75

80

Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr

85

90

95

Ala Gln Ala Asn His Thr Gly Phe Tyr Ser Cys Lys Tyr Leu Ala Val

100

105

110

Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile

115

120

125

Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu

130

135

140

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val

145

150

155

160

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr

165

170

175

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe

180

185

190

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu

195

200

205

202/268

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg  
210 215 220

Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val  
225 230 235 240

Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr  
245 250 255

Pro Leu Asn Thr Arg Val Gln Met Thr Trp Ser Tyr Pro Asp Glu Lys  
260 265 270

Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His  
275 280 285

Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys  
290 295 300

Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys  
305 310 315 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val  
325 330 335

Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser

203/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 340   | 345 | 350 |     |
| Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val |     |     |     |
| 355   | 360 | 365 |     |
| Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu |     |     |     |
| 370   | 375 | 380 |     |
| Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala |     |     |     |
| 385   | 390 | 395 | 400 |
| Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys |     |     |     |
| 405   | 410 | 415 |     |
| Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu |     |     |     |
| 420   | 425 | 430 |     |
| Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser |     |     |     |
| 435   | 440 | 445 |     |
| Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile |     |     |     |
| 450   | 455 | 460 |     |
| Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys |     |     |     |
| 465   | 470 | 475 | 480 |

204/268

Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser

485

490

495

Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile

500

505

510

Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg

515

520

525

Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val

530

535

540

Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His

545

550

555

560

Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser

565

570

575

Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu

580

585

590

Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys

595

600

605

Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met

610

615

620

205/268

Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn  
625                      630                      635                      640

Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg  
                         645                      650                      655

Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val  
                         660                      665                      670

Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro  
                         675                      680                      685

Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu  
                         690                      695                      700

Pro Gly Ile Ile Leu Gly Pro Gly Ser Ser Thr Leu Phe Ile Glu Arg  
705                      710                      715                      720

Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln  
                         725                      730                      735

Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser  
                         740                      745                      750

Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val Ala

206/268

755

760

765

Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ile Arg Lys Met Lys

770

775

780

Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp

785

790

795

800

Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp

805

810

815

Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser

820

825

830

Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly

835

840

845

Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys

850

855

860

Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys

865

870

875

880

Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly

885

890

895



207/268

Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys

900

905

910

Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe

915

920

925

Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys

930

935

940

Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser Val

945

950

955

960

Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys Ser

965

970

975

Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys Glu

980

985

990

Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg

995

1000

1005

Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala

1010

1015

1020

Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile Cys Asp

1025

1030

1035

1040

208/268

Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr Val Arg Lys

1045

1050

1055

Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe

1060

1065

1070

Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Leu

1075

1080

1085

Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val Gln

1090

1095

1100

Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu Arg Glu Gly Met Arg Met Arg

1105

1110

1115

1120

Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys

1125

1130

1135

Trp His Arg Asp Pro Lys Glu Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu

1140

1145

1150

Lys Leu Gly Asp Leu Leu Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp

1155

1160

1165

Tyr Ile Pro Ile Asn Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr

209/268

|   |      |      |
|---|------|------|
| 1170  | 1175 | 1180 |
| Ser Thr Pro Ala Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala |      |      |
| 1185  | 1190 | 1195 |
| 1200  |      |      |
| Pro Lys Phe Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala |      |      |
| 1205  | 1210 | 1215 |
| Phe Lys Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu |      |      |
| 1220  | 1225 | 1230 |
| Pro Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr |      |      |
| 1235  | 1240 | 1245 |
| Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser Lys |      |      |
| 1250  | 1255 | 1260 |
| Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys Ser Lys |      |      |
| 1265  | 1270 | 1275 |
| 1280  |      |      |
| Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys His Ser Ser |      |      |
| 1285  | 1290 | 1295 |
| Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr Tyr Asp His Ala |      |      |
| 1300  | 1305 | 1310 |

210/268

Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro Pro Pro Asp Tyr Asn

1315

1320

1325

Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile

1330

1335

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 309

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 45

Met Asp Glu Lys Val Phe Thr Lys Glu Leu Asp Gln Trp Ile Glu Gln

1

5

10

15

Leu Asn Glu Cys Lys Gln Leu Ser Glu Ser Gln Val Lys Ser Leu Cys

20

25

30

Glu Lys Ala Lys Glu Ile Leu Thr Lys Glu Ser Asn Val Gln Glu Val

35

40

45

Arg Cys Pro Val Thr Val Cys Gly Asp Val His Gly Gln Phe His Asp

50

55

60

Leu Met Glu Leu Phe Arg Ile Gly Gly Lys Ser Pro Asp Thr Asn Tyr

211/268

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Leu Phe Met Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Tyr Tyr Ser Val Glu Thr |     |     |     |
|   | 85  | 90  | 95  |
| Val Thr Leu Leu Val Ala Leu Lys Val Arg Tyr Arg Glu Arg Ile Thr |     |     |     |
|   | 100 | 105 | 110 |
| Ile Leu Arg Gly Asn His Glu Ser Arg Gln Ile Thr Gln Val Tyr Gly |     |     |     |
|   | 115 | 120 | 125 |
| Phe Tyr Asp Glu Cys Leu Arg Lys Tyr Gly Asn Ala Asn Val Trp Lys |     |     |     |
|   | 130 | 135 | 140 |
| Tyr Phe Thr Asp Leu Phe Asp Tyr Leu Pro Leu Thr Ala Leu Val Asp |     |     |     |
|   | 145 | 150 | 155 |
| Gly Gln Ile Phe Cys Leu His Gly Gly Leu Ser Pro Ser Ile Asp Thr |     |     |     |
|   | 165 | 170 | 175 |
| Leu Asp His Ile Arg Ala Leu Asp Arg Leu Gln Glu Val Pro His Glu |     |     |     |
|   | 180 | 185 | 190 |
| Gly Pro Met Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp Pro Asp Asp Arg Gly Gly |     |     |     |
|   | 195 | 200 | 205 |

212/268

Trp Gly Ile Ser Pro Arg Gly Ala Gly Tyr Thr Phe Gly Gln Asp Ile

210

215

220

Ser Glu Thr Phe Asn His Ala Asn Gly Leu Thr Leu Val Ser Arg Ala

225 .

230

235

240

His Gln Leu Val Met Glu Gly Tyr Asn Trp Cys His Asp Arg Asn Val

245

250

255

Val Thr Ile Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Cys Tyr Arg Cys Gly Asn Gln

260

265

270

Ala Ala Ile Met Glu Leu Asp Asp Thr Leu Lys Tyr Ser Phe Leu Gln

275

280

285

Phe Asp Pro Ala Pro Arg Arg Gly Glu Pro His Val Thr Arg Arg Thr

290

295

300

Pro Asp Tyr Phe Leu

305

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 394

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

213/268

&lt;400&gt; 46

Met Val Thr Met Glu Glu Leu Arg Glu Met Asp Cys Ser Val Leu Lys

1 5 10 15

Arg Leu Met Asn Arg Asp Glu Asn Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Ser His Gly Thr Leu Gly Leu Pro Ser Gly Gly Lys Cys Leu Leu Leu

35 40 45

Asp Cys Arg Pro Phe Leu Ala His Ser Ala Gly Tyr Ile Leu Gly Ser

50 55 60

Val Asn Val Arg Cys Asn Thr Ile Val Arg Arg Arg Ala Lys Gly Ser

65 70 75 80

Val Ser Leu Glu Gln Ile Leu Pro Ala Glu Glu Glu Val Arg Ala Arg

85 90 95

Leu Arg Ser Gly Leu Tyr Ser Ala Val Ile Val Tyr Asp Glu Gly Ser

100 105 110

Pro Arg Ala Glu Ser Leu Arg Glu Asp Ser Thr Val Ser Leu Val Val

115 120 125

214/268

Gln Ala Leu Arg Arg Asn Ala Glu Arg Thr Asp Ile Cys Leu Leu Lys

130

135

140

Gly Gly Tyr Glu Arg Phe Ser Ser Glu Tyr Pro Glu Phe Cys Ser Lys

145

150

155

160

Thr Lys Ala Leu Ala Ala Ile Pro Pro Pro Val Pro Pro Ser Ala Thr

165

170

175

Glu Pro Leu Asp Leu Gly Cys Ser Ser Cys Gly Thr Pro Leu His Asp

180

185

190

Gln Gly Gly Pro Val Glu Ile Leu Pro Phe Leu Tyr Leu Gly Ser Ala

195

200

205

Tyr His Ala Ala Arg Arg Asp Met Leu Asp Ala Leu Gly Ile Thr Ala

210

215

220

Leu Leu Asn Val Ser Ser Asp Cys Pro Asn His Phe Glu Gly His Tyr

225

230

235

240

Gln Tyr Lys Cys Ile Pro Val Glu Asp Asn His Lys Ala Asp Ile Ser

245

250

255

Ser Trp Phe Met Glu Ala Ile Glu Tyr Ile Asp Ala Val Lys Asp Cys

260

265

270



215/268

Arg Gly Arg Val Leu Val His Cys Gln Ala Gly Ile Ser Arg Ser Ala

275

280

285

Thr Ile Cys Leu Ala Tyr Leu Met Met Lys Lys Arg Val Arg Leu Glu

290

295

300

Glu Ala Phe Glu Phe Val Lys Gln Arg Arg Ser Ile Ile Ser Pro Asn

305

310

315

320

Phe Ser Phe Met Gly Gln Leu Leu Gln Phe Glu Ser Gln Val Leu Ala

325

330

335

Thr Ser Cys Ala Ala Glu Ala Ala Ser Pro Ser Gly Pro Leu Arg Glu

340

345

350

Arg Gly Lys Thr Pro Ala Thr Pro Thr Ser Gln Phe Val Phe Ser Phe

355

360

365

Pro Val Ser Val Gly Val His Ser Ala Pro Ser Ser Leu Pro Tyr Leu

370

375

380

His Ser Pro Ile Thr Thr Ser Pro Ser Cys

385

390

216/268

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 185

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 47

Met Ser Gly Ser Phe Glu Leu Ser Val Gln Asp Leu Asn Asp Leu Leu

1 5 10 15

Ser Asp Gly Ser Gly Cys Tyr Ser Leu Pro Ser Gln Pro Cys Asn Glu

20 25 30

Val Thr Pro Arg Ile Tyr Val Gly Asn Ala Ser Val Ala Gln Asp Ile

35 40 45

Pro Lys Leu Gln Lys Leu Gly Ile Thr His Val Leu Asn Ala Ala Glu

50 55 60

Gly Arg Ser Phe Met His Val Asn Thr Asn Ala Asn Phe Tyr Lys Asp

65 70 75 80

Ser Gly Ile Thr Tyr Leu Gly Ile Lys Ala Asn Asp Thr Gln Glu Phe

85 90 95

Asn Leu Ser Ala Tyr Phe Glu Arg Ala Ala Asp Phe Ile Asp Gln Ala

100 105 110

217/268

Leu Ala Gln Lys Asn Gly Arg Val Leu Val His Cys Arg Glu Gly Tyr

115

120

125

Ser Arg Ser Pro Thr Leu Val Ile Ala Tyr Leu Met Met Arg Gln Lys

130

135

140

Met Asp Val Lys Ser Ala Leu Ser Ile Val Arg Gln Asn Arg Glu Ile

145

150

155

160

Gly Pro Asn Asp Gly Phe Leu Ala Gln Leu Cys Gln Leu Asn Asp Arg

165

170

175

Leu Ala Lys Glu Gly Lys Leu Lys Pro

180

185

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 657

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 48

Met Arg Arg Ala Val Cys Phe Pro Ala Leu Cys Leu Leu Leu Asn Leu

1

5

10

15

218/268

His Ala Ala Gly Cys Phe Ser Gly Asn Asn Asp His Phe Leu Ala Ile

20

25

30

Asn Gln Lys Lys Ser Gly Lys Pro Val Phe Ile Tyr Lys His Ser Gln

35

40

45

Asp Ile Glu Lys Ser Leu Asp Ile Ala Pro Gln Lys Ile Tyr Arg His

50

55

60

Ser Tyr His Ser Ser Ser Glu Ala Gln Val Ser Lys Arg His Gln Ile

65

70

75

80

Val Asn Ser Ala Phe Pro Arg Pro Ala Tyr Asp Pro Ser Leu Asn Leu

85

90

95

Leu Ala Met Asp Gly Gln Asp Leu Glu Val Glu Asn Leu Pro Ile Pro

100

105

110

Ala Ala Asn Val Ile Val Val Thr Leu Gln Met Asp Val Asn Lys Leu

115

120

125

Asn Ile Thr Leu Leu Arg Ile Phe Arg Gln Gly Val Ala Ala Ala Leu

130

135

140

Gly Leu Leu Pro Gln Gln Val His Ile Asn Arg Leu Ile Gly Lys Lys

145

150

155

160

219/268

Asn Ser Ile Glu Leu Phe Val Ser Pro Ile Asn Arg Lys Thr Gly Ile  
165 170 175

Ser Asp Ala Leu Pro Ser Glu Glu Val Leu Arg Ser Leu Asn Ile Asn  
180 185 190

Val Leu His Gln Ser Leu Ser Gln Phe Gly Ile Thr Glu Val Ser Pro  
195 200 205

Glu Lys Asn Val Leu Gln Gly Gln His Glu Ala Asp Lys Ile Trp Ser  
210 215 220

Lys Glu Gly Phe Tyr Ala Val Val Ile Phe Leu Ser Ile Phe Val Ile  
225 230 235 240

Ile Val Thr Cys Leu Met Ile Leu Tyr Arg Leu Lys Glu Arg Phe Gln  
245 250 255

Leu Ser Leu Arg Gln Asp Lys Glu Lys Asn Gln Glu Ile His Leu Ser  
260 265 270

Pro Ile Thr Leu Gln Pro Ala Leu Ser Glu Ala Lys Thr Val His Ser  
275 280 285

Met Val Gln Pro Glu Gln Ala Pro Lys Val Leu Asn Val Val Val Asp

220/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 290   | 295 | 300 |
| Pro Gln Gly Arg Gly Ala Pro Glu Ile Arg Ala Thr Thr Ala Thr Ser |     |     |
| 305   | 310 | 315 |
| 320   |     |     |
| Val Cys Pro Ser Pro Phe Lys Met Lys Pro Ile Gly Leu Gln Glu Arg |     |     |
| 325   | 330 | 335 |
| Arg Gly Ser Asn Val Ser Leu Thr Leu Asp Met Ser Ser Leu Gly Asn |     |     |
| 340   | 345 | 350 |
| Ile Glu Pro Phe Val Ser Ile Pro Thr Pro Arg Glu Lys Val Ala Met |     |     |
| 355   | 360 | 365 |
| Glu Tyr Leu Gln Ser Ala Ser Arg Ile Leu Thr Arg Ser Gln Leu Arg |     |     |
| 370   | 375 | 380 |
| Asp Val Val Ala Ser Ser His Leu Leu Gln Ser Glu Phe Met Glu Ile |     |     |
| 385   | 390 | 395 |
| 400   |     |     |
| Pro Met Asn Phe Val Asp Pro Lys Glu Ile Asp Ile Pro Arg His Gly |     |     |
| 405   | 410 | 415 |
| Thr Lys Asn Arg Tyr Lys Thr Ile Leu Pro Asn Pro Leu Ser Arg Val |     |     |
| 420   | 425 | 430 |

221/268

Cys Leu Arg Pro Lys Asn Val Thr Asp Ser Leu Ser Thr Tyr Ile Asn

435

440

445

Ala Asn Tyr Ile Arg Gly Tyr Ser Gly Lys Glu Lys Ala Phe Ile Ala

450

455

460

Thr Gln Gly Pro Met Ile Asn Thr Val Asp Asp Phe Trp Gln Met Val

465

470

475

480

Trp Gln Glu Asp Ser Pro Val Ile Val Met Ile Thr Lys Leu Lys Glu

485

490

495

Lys Asn Glu Lys Cys Val Leu Tyr Trp Pro Glu Lys Arg Gly Ile Tyr

500

505

510

Gly Lys Val Glu Val Leu Val Ile Ser Val Asn Glu Cys Asp Asn Tyr

515

520

525

Thr Ile Arg Asn Leu Val Leu Lys Gln Gly Ser His Thr Gln His Val

530

535

540

Lys His Tyr Trp Tyr Thr Ser Trp Pro Asp His Lys Thr Pro Asp Ser

545

550

555

560

Ala Gln Pro Leu Leu Gln Leu Met Leu Asp Val Glu Glu Asp Arg Leu

565

570

575

222/268

Ala Ser Gln Gly Arg Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly Ile

580

585

590

Gly Arg Thr Gly Cys Phe Ile Ala Thr Ser Ile Gly Cys Gln Gln Leu

595

600

605

Lys Glu Glu Gly Val Val Asp Ala Leu Ser Ile Val Cys Gln Leu Arg

610

615

620

Met Asp Arg Gly Gly Met Val Gln Thr Ser Glu Gln Tyr Glu Phe Val

625

630

635

640

His His Ala Leu Cys Leu Tyr Glu Ser Arg Leu Ser Ala Glu Thr Val

645

650

655

Gln

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 537

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 49



223/268

Glu Arg Leu Leu Gly Arg Pro Gln Pro Ile Val Met Glu Ala Leu Asp

1

5

10

15

Glu Ala Glu Gly Leu Gln Asp Ser Gln Arg Glu Met Pro Pro Pro Pro

20

25

30

Pro Pro Ser Pro Pro Ser Asp Pro Ala Gln Lys Pro Pro Pro Arg Gly

35

40

45

Ala Gly Ser His Ser Leu Thr Val Arg Ser Ser Leu Cys Leu Phe Ala

50

55

60

Ala Ser Gln Phe Leu Leu Ala Cys Gly Val Leu Trp Phe Ser Gly Tyr

65

70

75

80

Gly His Met Trp Ser Gln Asn Ala Thr Asn Leu Val Ser Ser Leu Leu

85

90

95

Thr Leu Leu Lys Gln Leu Glu Pro Thr Ser Trp Leu Asp Ser Gly Thr

100

105

110

Trp Gly Val Pro Gly Leu Leu Leu Val Phe Leu Ser Val Gly Leu Val

115

120

125

Leu Val Thr Thr Leu Val Trp His Leu Leu Arg Thr Pro Pro Glu Pro

130

135

140

224/268

Pro Thr Pro Leu Pro Pro Glu Asp Arg Arg Gln Ser Val Ser Arg Gln  
145 150 155 160

Pro Ser Phe Thr Tyr Ser Glu Trp Met Glu Glu Lys Ile Glu Asp Asp  
165 170 175

Phe Leu Asp Leu Asp Pro Val Pro Glu Thr Pro Val Phe Asp Cys Val  
180 185 190

Met Asp Ile Lys Pro Glu Ala Asp Pro Thr Ser Leu Thr Val Lys Ser  
195 200 205

Met Gly Leu Gln Glu Arg Arg Gly Ser Asn Val Ser Leu Thr Leu Asp  
210 215 220

Met Cys Thr Pro Gly Cys Asn Glu Glu Gly Phe Gly Tyr Leu Met Ser  
225 230 235 240

Pro Arg Glu Glu Ser Ala Arg Glu Tyr Leu Leu Ser Ala Ser Arg Val  
245 250 255

Leu Gln Ala Glu Glu Leu His Glu Lys Ala Leu Asp Pro Phe Leu Leu  
260 265 270

Gln Ala Glu Phe Phe Glu Ile Pro Met Asn Phe Val Val Pro Lys Glu

225/268

|   |     |             |
|---|-----|-------------|
| 275   | 280 | 285         |
| Tyr Asp Ile Pro Gly Arg Cys Arg Lys Asn Arg Tyr Lys Thr Ile Leu |     |             |
| 290   | 295 | 300         |
| Pro Asn Pro His Ser Arg Val Cys Leu Thr Ser Pro Asp Pro Asp Asp |     |             |
| 305   | 310 | 315 320     |
| Pro Leu Ser Ser Tyr Ile Asn Ala Asn Tyr Ile Arg Gly Tyr Gly Gly |     |             |
|   | 325 | 330 335     |
| Glu Glu Lys Val Tyr Ile Ala Thr Gln Gly Pro Ile Val Ser Thr Val |     |             |
|   | 340 | 345 350     |
| Ala Asp Phe Trp Arg Met Val Trp Gln Glu His Thr Pro Ile Ile Val |     |             |
|   | 355 | 360 365     |
| Met Ile Thr Asn Ile Glu Glu Met Asn Glu Lys Cys Thr Glu Tyr Trp |     |             |
|   | 370 | 375 380     |
| Pro Glu Glu Gln Val Ala Tyr Asp Gly Val Glu Ile Thr Val Gln Lys |     |             |
|   | 385 | 390 395 400 |
| Val Ile His Thr Glu Asp Tyr Arg Leu Arg Leu Ile Ser Leu Lys Ser |     |             |
|   | 405 | 410 415     |

226/268

Gly Thr Glu Glu Arg Gly Leu Lys His Tyr Trp Phe Thr Ser Trp Pro

420

425

430

Asp Gln Lys Thr Pro Asp Arg Ala Pro Pro Leu Leu His Leu Val Arg

435

440

445

Glu Val Glu Glu Ala Ala Gln Gln Glu Gly Pro His Cys Ala Pro Ile

450

455

460

Ile Val His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Thr Gly Cys Phe Ile Ala

465

470

475

480

Thr Ser Ile Cys Cys Gln Gln Leu Arg Gln Glu Gly Val Val Asp Ile

485

490

495

Leu Lys Thr Thr Cys Gln Leu Arg Gln Asp Arg Gly Gly Met Ile Gln

500

505

510

His Cys Glu Gln Tyr Gln Phe Val His His Val Met Ser Leu Tyr Glu

515

520

525

Lys Gln Leu Ser His Gln Ser Pro Glu

530

535

&lt;210&gt; 50

227/268

&lt;211&gt; 403

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 50

Met Thr Ala Ile Ile Lys Glu Ile Val Ser Arg Asn Lys Arg Arg Tyr

1 5 10 15

Gln Glu Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Pro Asn Ile

20 25 30

Ile Ala Met Gly Phe Pro Ala Glu Arg Leu Glu Gly Val Tyr Arg Asn

35 40 45

Asn Ile Asp Asp Val Val Arg Phe Leu Asp Ser Lys His Lys Asn His

50 55 60

Tyr Lys Ile Tyr Asn Leu Cys Ala Glu Arg His Tyr Asp Thr Ala Lys

65 70 75 80

Phe Asn Cys Arg Val Ala Gln Tyr Pro Phe Glu Asp His Asn Pro Pro

85 90 95

Gln Leu Glu Leu Ile Lys Pro Phe Cys Glu Asp Leu Asp Gln Trp Leu

100 105 110

228/268

Ser Glu Asp Asp Asn His Val Ala Ala Ile His Cys Lys Ala Gly Lys

115

120

125

Gly Arg Thr Gly Val Met Ile Cys Ala Tyr Leu Leu His Arg Gly Lys

130

135

140

Phe Leu Lys Ala Gln Glu Ala Leu Asp Phe Tyr Gly Glu Val Arg Thr

145

150

155

160

Arg Asp Lys Lys Gly Val Thr Ile Pro Ser Gln Arg Arg Tyr Val Tyr

165

170

175

Tyr Tyr Ser Tyr Leu Leu Lys Asn His Leu Asp Tyr Arg Pro Val Ala

180

185

190

Leu Leu Phe His Lys Met Met Phe Glu Thr Ile Pro Met Phe Ser Gly

195

200

205

Gly Thr Cys Asn Pro Gln Phe Val Val Cys Gln Leu Lys Val Lys Ile

210

215

220

Tyr Ser Ser Asn Ser Gly Pro Thr Arg Arg Glu Asp Lys Phe Met Tyr

225

230

235

240

Phe Glu Phe Pro Gln Pro Leu Pro Val Cys Gly Asp Ile Lys Val Glu

245

250

255

229/268

Phe Phe His Lys Gln Asn Lys Met Leu Lys Lys Asp Lys Met Phe His

260

265

270

Phe Trp Val Asn Thr Phe Phe Ile Pro Gly Pro Glu Glu Thr Ser Glu

275

280

285

Lys Val Glu Asn Gly Ser Leu Cys Asp Gln Glu Ile Asp Ser Ile Cys

290

295

300

Ser Ile Glu Arg Ala Asp Asn Asp Lys Glu Tyr Leu Val Leu Thr Leu

305

310

315

320

Thr Lys Asn Asp Leu Asp Lys Ala Asn Lys Asp Lys Ala Asn Arg Tyr

325

330

335

Phe Ser Pro Asn Phe Lys Val Lys Leu Tyr Phe Thr Lys Thr Val Glu

340

345

350

Glu Pro Ser Asn Pro Glu Ala Ser Ser Ser Thr Ser Val Thr Pro Asp

355

360

365

Val Ser Asp Asn Glu Pro Asp His Tyr Arg Tyr Ser Asp Thr Thr Asp

370

375

380

Ser Asp Pro Glu Asn Glu Pro Phe Asp Glu Asp Gln His Thr Gln Ile

230/268

385

390

395

400

Thr Lys Val

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 447

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 51

Met Arg Ser Ser Thr Leu Gln Asp Pro Arg Arg Arg Asp Pro Gln Asp

1

5

10

15

Asp Val Tyr Val Asp Ile Thr Asp Arg Leu Arg Phe Ala Ile Leu Tyr

20

25

30

Ser Arg Pro Lys Ser Ala Ser Asn Val His Tyr Phe Ser Ile Asp Asn

35

40

45

Glu Leu Glu Tyr Glu Asn Phe Ser Glu Asp Phe Gly Pro Leu Asn Leu

50

55

60

Ala Met Val Tyr Arg Tyr Cys Cys Lys Ile Asn Lys Lys Leu Lys Ser

65

70

75

80



231/268

Ile Thr Met Leu Arg Lys Lys Ile Val His Phe Thr Gly Ser Asp Gln

85

90

95

Arg Lys Gln Ala Asn Ala Ala Phe Leu Val Gly Cys Tyr Met Val Ile

100

105

110

Tyr Leu Gly Arg Thr Pro Glu Ala Ala Tyr Arg Ile Leu Ile Phe Gly

115

120

125

Asp Thr Pro Tyr Ile Pro Phe Arg Asp Ala Ala Tyr Gly Ser Cys Asn

130

135

140

Phe Tyr Ile Thr Leu Leu Asp Cys Phe His Ala Val Lys Lys Ala Met

145

150

155

160

Gln Tyr Gly Phe Leu Asn Phe Asn Ser Phe Asn Leu Asp Glu Tyr Glu

165

170

175

His Tyr Glu Lys Ala Glu Asn Gly Asp Leu Asn Trp Ile Ile Pro Asp

180

185

190

Arg Phe Ile Ala Phe Cys Gly Pro His Ser Arg Ala Arg Leu Glu Ser

195

200

205

Gly Tyr His Gln His Ser Pro Glu Thr Tyr Ile Gln Tyr Phe Lys Asn

232/268

210

215

220

His Asn Val Thr Thr Ile Ile Arg Leu Asn Lys Arg Met Tyr Asp Ala

225

230

235

240

Lys Arg Phe Thr Asp Ala Gly Phe Asp His His Asp Leu Phe Phe Ala

245

250

255

Asp Gly Ser Thr Pro Thr Asp Ala Ile Val Lys Arg Phe Leu Asp Ile

260

265

270

Cys Glu Asn Ala Glu Gly Ala Ile Ala Val His Cys Lys Ala Gly Leu

275

280

285

Gly Arg Thr Gly Thr Leu Ile Ala Cys Tyr Ile Met Lys His Tyr Arg

290

295

300

Met Thr Ala Ala Glu Thr Ile Ala Trp Val Arg Ile Cys Arg Pro Gly

305

310

315

320

Leu Val Ile Gly Pro Gln Gln Gln Phe Leu Val Met Lys Gln Thr Ser

325

330

335

Leu Trp Leu Glu Gly Asp Tyr Phe Arg Gln Arg Leu Lys Gly Gln Glu

340

345

350

233/268

Asn Gly Gln His Arg Ala Ala Phe Ser Lys Leu Leu Ser Gly Val Asp

355

360

365

Asp Ile Ser Ile Asn Gly Val Glu Asn Gln Asp Gln Gln Glu Pro Lys

370

375

380

Pro Tyr Ser Asp Asp Asp Glu Ile Asn Gly Val Thr Gln Gly Asp Arg

385

390

395

400

Ser Arg Ala Leu Lys Arg Arg Arg Gln Ser Lys Thr Asn Asp Ile Leu

405

410

415

Leu Pro Ser Pro Leu Ala Val Leu Thr Phe Thr Leu Cys Ser Val Val

420

425

430

Ile Trp Trp Ile Val Cys Asp Tyr Ile Leu Pro Ile Leu Leu Phe

435

440

445

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 340

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 52

Met Leu Glu Ala Pro Gly Pro Ser Asp Gly Cys Glu Leu Ser Asn Pro

234/268

|   |     |     |    |
|---|-----|-----|----|
| 1   | 5   | 10  | 15 |
| Ser Ala Ser Arg Val Ser Cys Ala Gly Gln Met Leu Glu Val Gln Pro |     |     |    |
| 20  | 25  | 30  |    |
| Gly Leu Tyr Phe Gly Gly Ala Ala Ala Val Ala Glu Pro Asp His Leu |     |     |    |
| 35  | 40  | 45  |    |
| Arg Glu Ala Gly Ile Thr Ala Val Leu Thr Val Asp Ser Glu Glu Pro |     |     |    |
| 50  | 55  | 60  |    |
| Ser Phe Lys Ala Gly Pro Gly Val Glu Asp Leu Trp Arg Leu Phe Val |     |     |    |
| 65  | 70  | 75  | 80 |
| Pro Ala Leu Asp Lys Pro Glu Thr Asp Leu Leu Ser His Leu Asp Arg |     |     |    |
| 85  | 90  | 95  |    |
| Cys Val Ala Phe Ile Gly Gln Ala Arg Ala Glu Gly Arg Ala Val Leu |     |     |    |
| 100   | 105 | 110 |    |
| Val His Cys His Ala Gly Val Ser Arg Ser Val Ala Ile Ile Thr Ala |     |     |    |
| 115   | 120 | 125 |    |
| Phe Leu Met Lys Thr Asp Gln Leu Pro Phe Glu Lys Ala Tyr Glu Lys |     |     |    |
| 130   | 135 | 140 |    |

235/268

Leu Gln Ile Leu Lys Pro Glu Ala Lys Met Asn Glu Gly Phe Glu Trp

145

150

155

160

Gln Leu Lys Leu Tyr Gln Ala Met Gly Tyr Glu Val Asp Thr Ser Ser

165

170

175

Ala Ile Tyr Lys Gln Tyr Arg Leu Gln Lys Val Thr Glu Lys Tyr Pro

180

185

190

Glu Leu Gln Asn Leu Pro Gln Glu Leu Phe Ala Val Asp Pro Thr Thr

195

200

205

Val Ser Gln Gly Leu Lys Asp Glu Val Leu Tyr Lys Cys Arg Lys Cys

210

215

220

Arg Arg Ser Leu Phe Arg Ser Ser Ser Ile Leu Asp His Arg Glu Gly

225

230

235

240

Ser Gly Pro Ile Ala Phe Ala His Lys Arg Met Thr Pro Ser Ser Met

245

250

255

Leu Thr Thr Gly Arg Gln Ala Gln Cys Thr Ser Tyr Phe Ile Glu Pro

260

265

270

Val Gln Trp Met Glu Ser Ala Leu Leu Gly Val Met Asp Gly Gln Leu

275

280

285

236/268

Leu Cys Pro Lys Cys Ser Ala Lys Leu Gly Ser Phe Asn Trp Tyr Gly

290

295

300

Glu Gln Cys Ser Cys Gly Arg Trp Ile Thr Pro Ala Phe Gln Ile His

305

310

315

320

Lys Asn Arg Val Asp Glu Met Lys Ile Leu Pro Val Leu Gly Ser Gln

325

330

335

Thr Gly Lys Ile

340

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 150

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 53

Met Gly Val Gln Pro Pro Asn Phe Ser Trp Val Leu Pro Gly Arg Leu

1

5

10

15

Ala Gly Leu Ala Leu Pro Arg Leu Pro Ala His Tyr Gln Phe Leu Leu

20

25

30

237/268

Asp Leu Gly Val Arg His Leu Val Ser Leu Thr Glu Arg Gly Pro Pro

35

40

45

His Ser Asp Ser Cys Pro Gly Leu Thr Leu His Arg Leu Arg Ile Pro

50

55

60

Asp Phe Cys Pro Pro Ala Pro Asp Gln Ile Asp Arg Phe Val Gln Ile

65

70

75

80

Val Asp Glu Ala Asn Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Val His Cys Ala

85

90

95

Leu Gly Phe Gly Arg Thr Gly Thr Met Leu Ala Cys Tyr Leu Val Lys

100

105

110

Glu Arg Gly Leu Ala Ala Gly Asp Ala Ile Ala Glu Ile Arg Arg Leu

115

120

125

Arg Pro Gly Pro Ile Glu Thr Tyr Glu Gln Glu Lys Ala Val Phe Gln

130

135

140

Phe Tyr Gln Arg Thr Lys

145

150

&lt;210&gt; 54

238/268

&lt;211&gt; 322

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 54

Gly Leu Met Leu Arg Arg Leu Arg Lys Gly Asn Leu Pro Ile Arg Ser  
1 5 10 15

Ile Ile Pro Asn His Ala Asp Lys Glu Arg Phe Ala Thr Arg Cys Lys  
20 25 30

Ala Ala Thr Val Leu Leu Tyr Asp Glu Ala Thr Ala Glu Trp Gln Pro  
35 40 45

Glu Pro Gly Ala Pro Ala Ser Val Leu Gly Leu Leu Leu Gln Lys Leu  
50 55 60

Arg Asp Asp Gly Cys Gln Ala Tyr Tyr Leu Gln Gly Gly Phe Asn Lys  
65 70 75 80

Phe Gln Thr Glu Tyr Ser Glu His Cys Glu Thr Asn Val Asp Ser Ser  
85 90 95

Ser Ser Pro Ser Ser Ser Pro Pro Thr Ser Val Leu Gly Leu Gly Gly  
100 105 110



239/268

Leu Arg Ile Ser Ser Asp Cys Ser Asp Gly Glu Ser Asp Arg Glu Leu

115

120

125

Pro Ser Ser Ala Thr Glu Ser Asp Gly Ser Pro Val Pro Ser Ser Gln

130

135

140

Pro Ala Phe Pro Val Gln Ile Leu Pro Tyr Leu Tyr Leu Gly Cys Ala

145

150

155

160

Lys Asp Ser Thr Asn Leu Asp Val Leu Gly Lys Tyr Gly Ile Lys Tyr

165

170

175

Ile Leu Asn Val Thr Pro Asn Leu Pro Asn Ala Phe Glu His Gly Gly

180

185

190

Glu Phe Thr Tyr Lys Gln Ile Pro Ile Ser Asp His Trp Ser Gln Asn

195

200

205

Leu Ser Gln Phe Phe Pro Glu Ala Ile Ser Phe Ile Asp Glu Ala Arg

210

215

220

Ser Lys Lys Cys Gly Val Leu Val His Cys Leu Ala Gly Ile Ser Arg

225

230

235

240

Ser Val Thr Val Thr Val Ala Tyr Leu Met Gln Lys Met Asn Leu Ser

245

250

255

240/268

Leu Asn Asp Ala Tyr Asp Phe Val Lys Arg Lys Lys Ser Asn Ile Ser

260

265

270

Pro Asn Phe Asn Phe Met Gly Gln Leu Leu Asp Phe Glu Arg Thr Leu

275

280

285

Gly Leu Ser Ser Pro Cys Asp Asn His Ala Ser Ser Glu Gln Leu Tyr

290

295

300

Phe Ser Thr Pro Thr Asn His Asn Leu Phe Pro Leu Asn Thr Leu Glu

305

310

315

320

Ser Thr

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 521

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 55

Met Ser Glu Pro Lys Ala Ile Asp Pro Lys Leu Ser Thr Thr Asp Arg

1

5

10

15

241/268

Val Val Lys Ala Val Pro Phe Pro Pro Ser His Arg Leu Thr Ala Lys

20

25

30

Glu Val Phe Asp Asn Asp Gly Lys Pro Arg Val Asp Ile Leu Lys Ala

35

40

45

His Leu Met Lys Glu Gly Arg Leu Glu Glu Ser Val Ala Leu Arg Ile

50

55

60

Ile Thr Glu Gly Ala Ser Ile Leu Arg Gln Glu Lys Asn Leu Leu Asp

65

70

75

80

Ile Asp Ala Pro Val Thr Val Cys Gly Asp Ile His Gly Gln Phe Phe

85

90

95

Asp Leu Met Lys Leu Phe Glu Val Gly Gly Ser Pro Ala Asn Thr Arg

100

105

110

Tyr Leu Phe Leu Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Tyr Phe Ser Ile Glu

115

120

125

Cys Val Leu Tyr Leu Trp Ala Leu Lys Ile Leu Tyr Pro Lys Thr Leu

130

135

140

Phe Leu Leu Arg Gly Asn His Glu Cys Arg His Leu Thr Glu Tyr Phe

145

150

155

160

242/268

Thr Phe Lys Gln Glu Cys Lys Ile Lys Tyr Ser Glu Arg Val Tyr Asp  
165 170 175

Ala Cys Met Asp Ala Phe Asp Cys Leu Pro Leu Ala Ala Leu Met Asn  
180 185 190

Gln Gln Phe Leu Cys Val His Gly Gly Leu Ser Pro Glu Ile Asn Thr  
195 200 205

Leu Asp Asp Ile Arg Lys Leu Asp Arg Phe Lys Glu Pro Pro Ala Tyr  
210 215 220

Gly Pro Met Cys Asp Ile Leu Trp Ser Asp Pro Leu Glu Asp Phe Gly  
225 230 235 240

Asn Glu Lys Thr Gln Glu His Phe Thr His Asn Thr Val Arg Gly Cys  
245 250 255

Ser Tyr Phe Tyr Ser Tyr Pro Ala Val Cys Glu Phe Leu Gln His Asn  
260 265 270

Asn Leu Leu Ser Ile Leu Arg Ala His Glu Ala Gln Asp Ala Gly Tyr  
275 280 285

Arg Met Tyr Arg Lys Ser Gln Thr Thr Gly Phe Pro Ser Leu Ile Thr

243/268

290

295

300

Ile Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Leu Asp Val Tyr Asn Asn Lys Ala Ala

305

310

315

320

Val Leu Lys Tyr Glu Asn Asn Val Met Asn Ile Arg Gln Phe Asn Cys

325

330

335

Ser Pro His Pro Tyr Trp Leu Pro Asn Phe Met Asp Val Phe Thr Trp

340

345

350

Ser Leu Pro Phe Val Gly Glu Lys Val Thr Glu Met Leu Val Asn Val

355

360

365

Leu Asn Ile Cys Ser Asp Asp Glu Leu Gly Ser Glu Glu Asp Gly Phe

370

375

380

Asp Gly Ala Thr Ala Ala Ala Arg Lys Glu Val Ile Arg Asn Lys Ile

385

390

395

400

Arg Ala Ile Gly Lys Met Ala Arg Val Phe Ser Val Leu Arg Glu Glu

405

410

415

Ser Glu Ser Val Leu Thr Leu Lys Gly Leu Thr Pro Thr Gly Met Leu

420

425

430

244/268

Pro Ser Gly Val Leu Ser Gly Gly Lys Gln Thr Leu Gln Ser Ala Thr

435

440

445

Val Glu Ala Ile Glu Ala Asp Glu Ala Ile Lys Gly Phe Ser Pro Gln

450

455

460

His Lys Ile Thr Ser Phe Glu Glu Ala Lys Gly Leu Asp Arg Ile Asn

465

470

475

480

Glu Arg Met Pro Pro Arg Arg Asp Ala Met Pro Ser Asp Ala Asn Leu

485

490

495

Asn Ser Ile Asn Lys Ala Leu Thr Ser Glu Thr Asn Gly Thr Asp Ser

500

505

510

Asn Gly Ser Asn Ser Ser Asn Ile Gln

515

520

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 1267

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 56

Asp Leu Ser Arg Ser His Cys His Val Tyr Leu Ala His Leu Glu Asn

245/268

|   |     |     |    |
|---|-----|-----|----|
| 1   | 5   | 10  | 15 |
| Ser Phe Gly Pro Ser Gly Ala Arg Glu Gly Ser Leu Ser Ser Gln Asp |     |     |    |
| 20  | 25  | 30  |    |
| Ser Arg Thr Glu Ser Ala Ser Leu Ser Gln Ser Gln Val Asn Gly Phe |     |     |    |
| 35  | 40  | 45  |    |
| Phe Ala Ser His Leu Gly Asp Gln Thr Trp Gln Glu Ser Gln His Gly |     |     |    |
| 50  | 55  | 60  |    |
| Ser Pro Ser Pro Ser Val Ile Ser Lys Ala Thr Glu Lys Glu Thr Phe |     |     |    |
| 65  | 70  | 75  | 80 |
| Thr Asp Ser Asn Gln Ser Lys Thr Lys Lys Pro Gly Ile Ser Asp Val |     |     |    |
| 85  | 90  | 95  |    |
| Thr Asp Tyr Ser Asp Arg Gly Asp Ser Asp Met Asp Glu Ala Thr Tyr |     |     |    |
| 100   | 105 | 110 |    |
| Ser Ser Ser Gln Asp His Gln Thr Pro Lys Gln Glu Ser Ser Ser Ser |     |     |    |
| 115   | 120 | 125 |    |
| Val Asn Thr Ser Asn Lys Met Asn Phe Lys Thr Phe Pro Ser Ser Pro |     |     |    |
| 130   | 135 | 140 |    |

246/268

Pro Arg Ser Gly Asp Ile Phe Glu Val Glu Leu Ala Lys Asn Asp Asn

145 150 155 160

Ser Leu Gly Ile Ser Val Thr Gly Gly Val Asn Thr Ser Val Arg His

165 170 175

Gly Gly Ile Tyr Val Lys Ala Val Ile Pro Gln Gly Ala Ala Glu Ser

180 185 190

Asp Gly Arg Ile His Lys Gly Asp Arg Val Leu Ala Val Asn Gly Val

195 200 205

Ser Leu Glu Gly Ala Thr His Lys Gln Ala Val Glu Thr Leu Arg Asn

210 215 220

Thr Gly Gln Val Val His Leu Leu Leu Glu Lys Gly Gln Ser Pro Thr

225 230 235 240

Ser Lys Glu His Val Pro Val Thr Pro Gln Cys Thr Leu Ser Asp Gln

245 250 255

Asn Ala Gln Gly Gln Gly Pro Glu Lys Val Lys Lys Thr Thr Gln Val

260 265 270

Lys Asp Tyr Ser Phe Val Thr Glu Glu Asn Thr Phe Glu Val Lys Leu

275 280 285



247/268

Phe Lys Asn Ser Ser Gly Leu Gly Phe Ser Phe Ser Arg Glu Asp Asn

290

295

300

Leu Ile Pro Glu Gln Ile Asn Ala Ser Ile Val Arg Val Lys Lys Leu

305

310

315

320

Phe Pro Gly Gln Pro Ala Ala Glu Ser Gly Lys Ile Asp Val Gly Asp

325

330

335

Val Ile Leu Lys Val Asn Gly Ala Ser Leu Lys Gly Leu Ser Gln Gln

340

345

350

Glu Val Ile Ser Ala Leu Arg Gly Thr Ala Pro Glu Val Phe Leu Leu

355

360

365

Leu Cys Arg Pro Pro Pro Gly Val Leu Pro Glu Ile Asp Thr Ala Leu

370

375

380

Leu Thr Pro Leu Gln Ser Pro Ala Gln Val Leu Pro Asn Ser Ser Lys

385

390

395

400

Asp Ser Ser Gln Pro Ser Cys Val Glu Gln Ser Thr Ser Ser Asp Glu

405

410

415

Asn Glu Met Ser Asp Lys Ser Lys Lys Gln Cys Lys Ser Pro Ser Arg

248/268

420

425

430

Lys Asp Ser Tyr Ser Asp Ser Ser Gly Ser Gly Glu Asp Asp Leu Val

435

440

445

Thr Ala Pro Ala Asn Ile Ser Asn Ser Thr Trp Ser Ser Ala Leu His

450

455

460

Gln Thr Leu Ser Asn Met Val Ser Gln Ala Gln Ser His His Glu Ala

465

470

475

480

Pro Arg Val Lys Lys Ile Pro Phe Val Pro Cys Phe Thr Ile Leu Arg

485

490

495

Lys Arg Pro Asn Lys Pro Glu Phe Glu Asp Ser Asn Pro Ser Pro Leu

500

505

510

Pro Pro Asp Met Ala Pro Gly Gln Ser Tyr Gln Pro Gln Ser Glu Ser

515

520

525

Ala Ser Ser Ser Ser Met Asp Lys Tyr His Ile His His Ile Ser Glu

530

535

540

Pro Thr Arg Gln Glu Asn Trp Thr Pro Leu Lys Asn Asp Leu Glu Asn

545

550

555

560

249/268

His Leu Glu Asp Phe Glu Leu Glu Val Glu Leu Leu Ile Thr Leu Ile

565

570

575

Lys Ser Glu Lys Gly Ser Leu Gly Phe Thr Val Thr Lys Gly Asn Gln

580

585

590

Arg Ile Gly Cys Tyr Val His Asp Val Ile Gln Asp Pro Ala Lys Ser

595

600

605

Asp Gly Arg Leu Lys Pro Gly Asp Arg Leu Ile Lys Val Asn Asp Thr

610

615

620

Asp Val Thr Asn Met Thr His Thr Asp Ala Val Asn Leu Leu Arg Gly

625

630

635

640

Ser Lys Thr Val Arg Leu Val Ile Gly Arg Val Leu Glu Leu Pro Arg

645

650

655

Ile Pro Met Leu Pro His Leu Leu Pro Asp Ile Thr Leu Thr Cys Asn

660

665

670

Lys Glu Glu Leu Gly Phe Ser Leu Cys Gly Gly His Asp Ser Leu Tyr

675

680

685

Gln Val Val Tyr Ile Ser Asp Ile Asn Pro Arg Ser Val Ala Ala Ile

690

695

700

250/268

Glu Gly Asn Leu Gln Leu Leu Asp Val Ile His Tyr Val Asn Gly Val  
705 710 715 720

Ser Thr Gln Gly Met Thr Leu Glu Glu Val Asn Arg Ala Leu Asp Met  
725 730 735

Ser Leu Pro Ser Leu Val Leu Lys Ala Thr Arg Asn Asp Leu Pro Val  
740 745 750

Val Pro Ser Ser Lys Arg Ser Ala Val Ser Ala Pro Lys Ser Thr Lys  
755 760 765

Gly Asn Gly Ser Tyr Ser Val Gly Ser Cys Ser Gln Pro Ala Leu Thr  
770 775 780

Pro Asn Asp Ser Phe Ser Thr Val Ala Gly Glu Glu Ile Asn Glu Ile  
785 790 795 800

Ser Tyr Pro Lys Gly Lys Cys Ser Thr Tyr Gln Ile Lys Gly Ser Pro  
805 810 815

Asn Leu Thr Leu Pro Lys Glu Ser Tyr Ile Gln Glu Asp Asp Ile Tyr  
820 825 830

Asp Asp Ser Gln Glu Ala Glu Val Ile Gln Ser Leu Leu Asp Val Val

251/268

835

840

845

Asp Glu Glu Ser Gln Asn Leu Leu Asn Glu Asn Asn Ala Ala Gly Tyr

850

855

860

Ser Cys Gly Pro Gly Thr Leu Lys Met Asn Gly Lys Leu Ser Glu Glu

865

870

875

880

Arg Thr Glu Asp Thr Asp Cys Asp Gly Ser Pro Leu Pro Glu Tyr Phe

885

890

895

Thr Glu Ala Thr Lys Met Asn Gly Cys Glu Glu Tyr Cys Glu Glu Lys

900

905

910

Val Lys Ser Glu Ser Leu Ile Gln Lys Pro Gln Glu Lys Lys Thr Asp

915

920

925

Asp Asp Glu Ile Thr Trp Gly Asn Asp Glu Leu Pro Ile Glu Arg Thr

930

935

940

Asn His Glu Asp Ser Asp Lys Asp His Ser Phe Leu Thr Asn Asp Glu

945

950

955

960

Leu Ala Val Leu Pro Val Val Lys Val Leu Pro Ser Gly Lys Tyr Thr

965

970

975

252/268

Gly Ala Asn Leu Lys Ser Val Ile Arg Val Leu Arg Val Ala Arg Ser

980

985

990

Gly Ile Pro Ser Lys Glu Leu Glu Asn Leu Gln Glu Leu Lys Pro Leu

995

1000

1005

Asp Gln Cys Leu Ile Gly Gln Thr Lys Glu Asn Arg Arg Lys Asn Arg

1010

1015

1020

Tyr Lys Asn Ile Leu Pro Tyr Asp Ala Thr Arg Val Pro Leu Gly Asp

1025

1030

1035

1040

Glu Gly Gly Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Lys Ile Pro Val Gly Lys

1045

1050

1055

Glu Glu Phe Val Tyr Ile Ala Cys Gln Gly Pro Leu Pro Thr Thr Val

1060

1065

1070

Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Trp Glu Gln Lys Ser Thr Val Ile Ala

1075

1080

1085

Met Met Thr Gln Glu Val Glu Gly Glu Lys Ile Lys Cys Gln Arg Tyr

1090

1095

1100

Trp Pro Asn Ile Leu Gly Lys Thr Thr Met Val Ser Asn Arg Leu Arg

1105

1110

1115

1120

253/268

Leu Ala Leu Val Arg Met Gln Gln Leu Lys Gly Phe Val Val Arg Ala

1125

1130

1135

Met Thr Leu Glu Asp Ile Gln Thr Arg Glu Val Arg His Ile Ser His

1140

1145

1150

Leu Asn Phe Thr Ala Trp Pro Asp His Asp Thr Pro Ser Gln Pro Asp

1155

1160

1165

Asp Leu Leu Thr Phe Ile Ser Tyr Met Arg His Ile His Arg Ser Gly

1170

1175

1180

Pro Ile Ile Thr His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Ser Gly Thr Leu

1185

1190

1195

1200

Ile Cys Ile Asp Val Val Leu Gly Leu Ile Ser Gln Asp Leu Asp Phe

1205

1210

1215

Asp Ile Ser Asp Leu Val Arg Cys Met Arg Leu Gln Arg His Gly Met .

1220

1225

1230

Val Gln Thr Glu Asp Gln Tyr Ile Phe Cys Tyr Gln Val Ile Leu Tyr

1235

1240

1245

Val Leu Thr Arg Leu Gln Ala Glu Glu Glu Gln Lys Gln Gln Pro Gln

254/268

1250

1255

1260

Leu Leu Lys

1265

&lt;210&gt; 57

&lt;211&gt; 551

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 57

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu

1

5

10

15

Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr

20

25

30

Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly

35

40

45

Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser

50

55

60

Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys

65

70

75

80



255/268

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu

85

90

95

Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp

100

105

110

Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser

115

120

125

Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg

130

135

140

Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile

145

150

155

160

Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr

165

170

175

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His

180

185

190

Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu Arg Ile Phe His Leu

195

200

205

Phe His Gln Lys Arg Gln Leu Glu Lys Leu Ile Arg Arg Arg Val Ser

256/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 210   | 215 | 220 |
| Glu Asn Lys Arg Arg Tyr Thr Arg Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr |     |     |
| 225   | 230 | 235 |
| 240   |     |     |
| Tyr Val Thr Glu Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg |     |     |
| 245   | 250 | 255 |
| Gln Ser Phe Tyr Arg Asn Pro Ile Lys Glu Val Val Arg Phe Leu Asp |     |     |
| 260   | 265 | 270 |
| Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg |     |     |
| 275   | 280 | 285 |
| Ala Tyr Asp Pro Lys His Phe His Asn Arg Val Val Arg Ile Met Ile |     |     |
| 290   | 295 | 300 |
| Asp Asp His Asn Val Pro Thr Leu His Gln Met Val Val Phe Thr Lys |     |     |
| 305   | 310 | 315 |
| 320   |     |     |
| Glu Val Asn Glu Trp Met Ala Gln Asp Leu Glu Asn Ile Val Ala Ile |     |     |
| 325   | 330 | 335 |
| His Cys Lys Gly Gly Thr Asp Arg Thr Gly Thr Met Val Cys Ala Phe |     |     |
| 340   | 345 | 350 |

257/268

Leu Ile Ala Ser Glu Ile Cys Ser Thr Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Tyr

355

360

365

Phe Gly Glu Arg Arg Thr Asp Lys Thr His Ser Glu Lys Phe Gln Gly

370

375

380

Val Glu Thr Pro Ser Gln Lys Arg Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val

385

390

395

400

Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile

405

410

415

Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys

420

425

430

Ile Gln Ile Glu Met Glu Lys Lys Val Val Phe Ser Thr Ile Ser Leu

435

440

445

Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile

450

455

460

Asp Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe

465

470

475

480

Phe Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe

485

490

495

258/268

Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys

500

505

510

Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro

515

520

525

Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser

530

535

540

Asp Val Val Ala Gly Ser Asp

545

550

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 323

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 58

Met Ala Asp Leu Asp Lys Leu Asn Ile Asp Ser Ile Ile Gln Arg Leu

1

5

10

15

Leu Glu Val Arg Gly Ser Lys Pro Gly Lys Asn Val Gln Leu Gln Glu

20

25

30

259/268

Asn Glu Ile Arg Gly Leu Cys Leu Lys Ser Arg Glu Ile Phe Leu Ser

35

40

45

Gln Pro Ile Leu Leu Glu Leu Glu Ala Pro Leu Lys Ile Cys Gly Asp

50

55

60

Ile His Gly Gln Tyr Tyr Asp Leu Leu Arg Leu Phe Glu Tyr Gly Gly

65

70

75

80

Phe Pro Pro Glu Ser Asn Tyr Leu Phe Leu Gly Asp Tyr Val Asp Arg

85

90

95

Gly Lys Gln Ser Leu Glu Thr Ile Cys Leu Leu Leu Ala Tyr Lys Ile

100

105

110

Lys Tyr Pro Glu Asn Phe Phe Leu Leu Arg Gly Asn His Glu Cys Ala

115

120

125

Ser Ile Asn Arg Ile Tyr Gly Phe Tyr Asp Glu Cys Lys Arg Arg Tyr

130

135

140

Asn Ile Lys Leu Trp Lys Thr Phe Thr Asp Cys Phe Asn Cys Leu Pro

145

150

155

160

Ile Ala Ala Ile Val Asp Glu Lys Ile Phe Cys Cys His Gly Gly Leu

165

170

175

260/268

Ser Pro Asp Leu Gln Ser Met Glu Gln Ile Arg Arg Ile Met Arg Pro  
180 185 190

Thr Asp Val Pro Asp Gln Gly Leu Leu Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp  
195 200 205

Pro Asp Lys Asp Val Leu Gly Trp Gly Glu Asn Asp Arg Gly Val Ser  
210 215 220

Phe Thr Phe Gly Ala Glu Val Val Ala Lys Phe Leu His Lys His Asp  
225 230 235 240

Leu Asp Leu Ile Cys Arg Ala His Gln Val Val Glu Asp Gly Tyr Glu  
245 250 255

Phe Phe Ala Lys Arg Gln Leu Val Thr Leu Phe Ser Ala Pro Asn Tyr  
260 265 270

Cys Gly Glu Phe Asp Asn Ala Gly Ala Met Met Ser Val Asp Glu Thr  
275 280 285

Leu Met Cys Ser Phe Gln Ile Leu Lys Pro Ala Glu Lys Lys Lys Pro  
290 295 300

Asn Ala Thr Arg Pro Val Thr Pro Pro Arg Gly Met Ile Thr Lys Gln

261/268

305

310

315

320

Ala Lys Lys

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 319

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 59

Asp Lys Leu Asn Ile Asp Ser Ile Ile Gln Arg Leu Leu Glu Val Arg

1

5

10

15

Gly Ser Lys Pro Gly Lys Asn Val Gln Leu Gln Glu Asn Glu Ile Arg

20

25

30

Gly Leu Cys Leu Lys Ser Arg Glu Ile Phe Leu Ser Gln Pro Ile Leu

35

40

45

Leu Glu Leu Glu Ala Pro Leu Lys Ile Cys Gly Asp Ile His Gly Gln

50

55

60

Tyr Tyr Asp Leu Leu Arg Leu Phe Glu Tyr Gly Gly Phe Pro Pro Glu

65

70

75

80

262/268

Ser Asn Tyr Leu Phe Leu Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Lys Gln Ser

85

90

95

Leu Glu Thr Ile Cys Leu Leu Leu Ala Tyr Lys Ile Lys Tyr Pro Glu

100

105

110

Asn Phe Phe Leu Leu Arg Gly Asn His Glu Cys Ala Ser Ile Asn Arg

115

120

125

Ile Tyr Gly Phe Tyr Asp Glu Cys Lys Arg Arg Tyr Asn Ile Lys Leu

130

135

140

Trp Lys Thr Phe Thr Asp Cys Phe Asn Cys Leu Pro Ile Ala Ala Ile

145

150

155

160

Val Asp Glu Lys Ile Phe Cys Cys His Gly Gly Leu Ser Pro Asp Leu

165

170

175

Gln Ser Met Glu Gln Ile Arg Arg Ile Met Arg Pro Thr Asp Val Pro

180

185

190

Asp Gln Gly Leu Leu Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp Pro Asp Lys Asp

195

200

205

Val Leu Gly Trp Gly Glu Asn Asp Arg Gly Val Ser Phe Thr Phe Gly



263/268

210 215 220  
Ala Glu Val Val Ala Lys Phe Leu His Lys His Asp Leu Asp Leu Ile  
225 230 235 240  
Cys Arg Ala His Gln Val Val Glu Asp Gly Tyr Glu Phe Phe Ala Lys  
245 250 255  
Arg Gln Leu Val Thr Leu Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Cys Gly Glu Phe  
260 265 270  
Asp Asn Ala Gly Ala Met Met Ser Val Asp Glu Thr Leu Met Cys Ser  
275 280 285  
Phe Gln Ile Leu Lys Pro Ala Glu Lys Lys Lys Pro Asn Ala Thr Arg  
290 295 300  
Pro Val Thr Pro Pro Arg Gly Met Ile Thr Lys Gln Ala Lys Lys  
305 310 315

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 309

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

264/268

&lt;400&gt; 60

Met Asp Glu Lys Val Phe Thr Lys Glu Leu Asp Gln Trp Ile Glu Gln

1 5 10 15

Leu Asn Glu Cys Lys Gln Leu Ser Glu Ser Gln Val Lys Ser Leu Cys

20 25 30

Glu Lys Ala Lys Glu Ile Leu Thr Lys Glu Ser Asn Val Gln Glu Val

35 40 45

Arg Cys Pro Val Thr Val Cys Gly Asp Val His Gly Gln Phe His Asp

50 55 60

Leu Met Glu Leu Phe Arg Ile Gly Gly Lys Ser Pro Asp Thr Asn Tyr

65 70 75 80

Leu Phe Met Gly Asp Tyr Val Asp Arg Gly Tyr Tyr Ser Val Glu Thr

85 90 95

Val Thr Leu Leu Val Ala Leu Lys Val Arg Tyr Arg Glu Arg Ile Thr

100 105 110

Ile Leu Arg Gly Asn His Glu Ser Arg Gln Ile Thr Gln Val Tyr Gly

115 120 125

Phe Tyr Asp Glu Cys Leu Arg Lys Tyr Gly Asn Ala Asn Val Trp Lys

265/268

|   |     |     |
|---|-----|-----|
| 130   | 135 | 140 |
| Tyr Phe Thr Asp Leu Phe Asp Tyr Leu Pro Leu Thr Ala Leu Val Asp |     |     |
| 145   | 150 | 155 |
| 160   |     |     |
| Gly Gln Ile Phe Cys Leu His Gly Gly Leu Ser Pro Ser Ile Asp Thr |     |     |
| 165   | 170 | 175 |
| 180   |     |     |
| Leu Asp His Ile Arg Ala Leu Asp Arg Leu Gln Glu Val Pro His Glu |     |     |
| 185   | 190 |     |
| 195   |     |     |
| Gly Pro Met Cys Asp Leu Leu Trp Ser Asp Pro Asp Asp Arg Gly Gly |     |     |
| 200   | 205 |     |
| 210   |     |     |
| Trp Gly Ile Ser Pro Arg Gly Ala Gly Tyr Thr Phe Gly Gln Asp Ile |     |     |
| 215   | 220 |     |
| 225   |     |     |
| Ser Glu Thr Phe Asn His Ala Asn Gly Leu Thr Leu Val Ser Arg Ala |     |     |
| 230   | 235 | 240 |
| 245   |     |     |
| His Gln Leu Val Met Glu Gly Tyr Asn Trp Cys His Asp Arg Asn Val |     |     |
| 250   | 255 |     |
| 260   |     |     |
| Val Thr Ile Phe Ser Ala Pro Asn Tyr Cys Tyr Arg Cys Gly Asn Gln |     |     |
| 265   | 270 |     |

266/268

Ala Ala Ile Met Glu Leu Asp Asp Thr Leu Lys Tyr Ser Phe Leu Gln

275

280

285

Phe Asp Pro Ala Pro Arg Arg Gly Glu Pro His Val Thr Arg Arg Thr

290

295

300

Pro Asp Tyr Phe Leu

305

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 61

tacggaagtg ttacttctgc

20

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; DNA

267/268

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 62

tgtgggaggt tttttctcta

20

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

&lt;400&gt; 63

gttttcccag tcacgac

17

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; DNA

268/268

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Artificially  
Synthesized Primer Sequence

<400> 64

caggaaacag ctatgac

17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05060

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12N 15/54, C12N 15/55, C12N 9/12, C12N 9/16, C12N 5/10, C12N 1/21, C12N 1/19, C07K 16/40, G01N 33/53, G01N 33/566

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12N 15/54, C12N 15/55, C12N 9/12, C12N 9/16, C12N 5/10, C12N 1/21, C12N 1/19, C07K 16/40, G01N 33/53, G01N 33/566

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq, MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | WO, 98/36054, A1 (AMRAD OPERATIONS PTY. LTD.),<br>20 August, 1998 (20.08.98)<br>& AU, 9859734, A   | 1-2, 4, 6-11          |
| P, X      | SUZUKI Y. et al., "Statistical analysis of the 5' untranslated region of human mRNA using "Oligo-Capped" cDNA libraries", Genomics (March 2000) Vol.64, No.3, pp.286-297 | 1-2, 4, 6-11          |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 October, 2000 (19.10.00)

Date of mailing of the international search report  
31 October, 2000 (31.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05060

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions as set forth in claims 1 to 11 are classified into 12 groups of inventions, i.e., inventions relating to DNA containing the base sequences represented in SEQ ID NOS :1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 and 21 (each corresponding to a part of claims 1 and 2, 4, and 6 to 11) and an invention relating to DNA containing the base sequences represented in SEQ ID NO:24 (a part of claims 3, 5, 6 to 9, and 11). These groups of inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
  
Inventions relating to DNA containing the base sequence represented by SEQ ID NO:1 as set forth in claims 1 and 2, 4, and 6 to 11.

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C12N 15/54, C12N 15/55, C12N 9/12, C12N 9/16, C12N 5/10, C12N 1/21, C12N 1/19, C07K 16/40,  
G01N 33/53, G01N 33/566

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C12N 15/54, C12N 15/55, C12N 9/12, C12N 9/16, C12N 5/10, C12N 1/21, C12N 1/19, C07K 16/40,  
G01N 33/53, G01N 33/566

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq, MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X               | WO, 98/36054, A1 (AMRAD OPERATIONS PTY. LTD.) 20. 8月. 1998<br>(20. 08. 98) & AU, 9859734, A  | 1-2, 4, 6-11     |
| P, X            | SUZUKI, Y. et al. "Statistical analysis of the 5' untranslated<br>region of human mRNA using "Oligo-Capped" cDNA libraries",<br>Genomics (2000. Mar.) Vol. 64, No. 3, p. 286-297 | 1-2, 4, 6-11     |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 10. 00

国際調査報告の発送日

31.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高堀 栄二



4B

9281

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-11 に記載された発明は、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21 に記載の塩基配列を含む DNA に係る発明群 (それぞれ請求の範囲 1-2、4、6-11 の一部)、配列番号 24 に記載の塩基配列を含む DNA に係る発明 (請求の範囲 3、5 及び請求の範囲 6-9、11 の一部) の 12 の発明群に区分され、当該発明群が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-2、4、6-11 の配列番号 1 に記載の塩基配列を含む DNA に係る発明

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。